

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

1
2023



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2023_1_1

УДК 616.-022-053.2

Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Терешков П.П.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

Цель: исследовать содержание цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ в периферической крови детей с разными клиническими формами ротавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Обследованы 32 пациента с ротавирусной инфекцией средней степени тяжести в возрасте от 15 до 36 месяцев (29,5 мес [22,5; 32]), из них у 18 инфекция протекала без поражения верхних дыхательных путей (1-я группа, средний возраст 27 [22; 33] мес), у 14 детей с симптомами воспаления верхних дыхательных путей (2-я группа, средний возраст 30 [27; 31] мес). Контрольная группа – 19 здоровых детей аналогичного возраста (23 мес [20; 31]). Всем детям определяли в сыворотке крови уровень IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ методом проточной флюориметрии. Полученные данные обработаны с применением пакета программ «STATISTICA-10», Microsoft Excel 2010.

Результаты. Выявлено, что сывороточная концентрация цитокинов IL-1 β , TNF- α , INF- γ у детей, независимо от наличия или отсутствия респираторно-катарального синдрома при ротавирусной инфекции, увеличена по сравнению с контрольной группой. В сыворотке крови зарегистрированы более высокие уровни IL-6, INF- γ , которые положительно коррелировали с клиникой ротавирусной инфекции, сопровождающейся симптомами воспаления верхних дыхательных путей.

Выводы. Исследование IL-6, INF- γ в сыворотке крови может служить дополнительным диагностическим критерием внекишечных поражений у детей с ротавирусной инфекцией.

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, поражение верхних дыхательных путей, катаральный синдром, ринит, фарингит, цитокин.

Andreeva E.V., Miromanova N.A., Tereshkov P.P.

LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IL-1 β , IL-6, TNF, INF- γ IN CHILDREN WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ROTAVIRUS INFECTION*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000*

Aim. To investigate the concentration of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ in the peripheral blood of children with different clinical forms of rotavirus infection using flow cytofluorimetry.

Materials and methods. 32 patients with moderate rotavirus infection aged 15 to 36 months were examined, 18 of them without inflammation of the upper respiratory tract (1st group, mean age 27 [22; 33] months) and 14 children with symptoms of upper respiratory tract inflammation (group 2, mean age 30 [27; 31] months). Control group - 19 children of the same age - 23 [20; 31] months. In serum of all children were determined: IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ . Cytokine concentrations were evaluated by flow fluorimetry. The obtained data were processed using the «STATISTICA-10» software package, Microsoft Excel 2010.

Results. Serum concentrations of IL-1 β , TNF- α , INF- γ cytokines were found to be increased in children regardless of the presence or absence of respiratory catarrhal syndrome in rotavirus infection compared to controls. The higher levels of IL-6, INF- γ were reported in serum, which were positively correlated with a clinic of rotavirus infection accompanied by symptoms of upper respiratory tract inflammation.

Conclusions. The IL-6, serum INF- γ study may serve as an additional diagnostic criterion for extra-intestinal lesion in children with rotavirus infection.

Key words: children, rotavirus infection, upper respiratory tract damage, catarrhal syndrome, rhinitis, pharyngitis, cytokine.

Ротавирусная инфекция (РВИ) широко распространена преимущественно среди детей в возрасте до 5 лет [1-3], характеризуется диареей и частым развитием обезвоживания у детей раннего возраста [4, 5]. В структуре вирусных диарей у детей первого года жизни доля ротавирусной инфекции составляет в среднем 73,9% [6].

Основной мишенью ротавируса являются зрелые энтероциты, которые расположены на кончиках ворсинок кишечника, повреждение клеток приводит к развитию диарейного синдрома [7]. Однако, ротавирусная инфекция поражает не только кишечник, также зафиксировано внекишечное её распространение [8]. У пациентов с острым гастроэнтеритом нередко отмечаются признаки респираторно-катарального синдрома, который проявляется гиперемией задней стенки глотки, дужек, миндалин, заложенностью носа или ринореей, покашливанием, болью в горле [9]. При помощи полимеразной цепной реакции РНК ротавируса обнаружена в слюне у детей с острым гастроэнтеритом в 43,6% случаев, у детей с признаками поражения верхних дыхательных путей без диарейного синдрома РНК ротавируса выделена из слюны и фекалий в 21,5% случаев [10]. Установлено, что цитокиновый профиль в слюне меняется в ответ на острую ротавирусную инфекцию. Так, исследование содержания IL-1 β , IL-6 в слюне, показало достоверные различия между инфицированной и контрольной группой [11].

При попадании ротавирусов в организм возникает ответная реакция, которая включает выработку цитокинов [12,13]. Возрастает концентрация провоспалительных цитокинов, секретирующихся CD4+T-клетками, макрофагами и дендритными клетками, таких как: IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ [14-17].

В функции провоспалительных цитокинов включены: регуляция роста, активация и дифференцировка иммунных клеток; управление иммунными клетками, а именно направление к очагам инфекции для внутриклеточного уничтожения патогенов, в том числе вирусной этиологии [18]. В генезе развития повреждения тканей при ротавирусной инфекции в большей степени имеют значение не прямые вирусные цитопатические эффекты, а вторичные по отношению к активации иммунных клеток цитокинами [19].

Изучение содержания провоспалительных цитокинов у детей с ротавирусной диареей, сопровождающейся респираторным синдромом, необходимо для лучшего понимания генеза поражения верхних дыхательных путей при данной инфекции.

Цель настоящего исследования: изучить содержание цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ в периферической крови детей с разными клиническими формами ротавирусной инфекции.

Методы и материалы. Исследование проведено в соответствии с протоколом Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Обследовано 32 пациента с ротавирусной инфекцией в возрасте от 15 до 36 месяцев (29,5 мес [22,5; 32]), госпитализированных в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы. Среди заболевших 18 (56,3%) мальчиков и 14 (43,7%) девочек.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие ротавирусной инфекции (лабораторная верификация путем обнаружения РНК ротавируса в фекалиях);
- 2) информированное добровольное согласие родителей ребенка на участие в исследовании;
- 3) возраст от 15 до 36 месяцев.

Критерии невключения в исследование:

- 1) наличие микст вирусно-вирусной или вирусно-бактериальной кишечной инфекции;
- 2) наличие сопутствующих и/или хронических заболеваний в стадии обострения.

На 1 этапе исследования сформирована основная группа, согласно критериям тяжести течения [20] ротавирусной инфекции у детей: 32 пациента со среднетяжелым течением заболевания в возрасте 29,5 мес. [22,5; 32].

В контрольную группу включены 19 детей I группы здоровья аналогичного возраста – 23 [20; 31] мес. Контрольная группа сформирована в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы в тот же период времени после профилактического осмотра педиатром (мальчики – 11; 57,9%, девочки – 8; 42,1%).

Сравниваемые группы не имели статистических различий по возрасту и полу ($p > 0,05$).

На 2-ом этапе исследования дети со среднетяжёлым течением РВИ распределены на два состава: 1-я группа, $n=18$ (56,3%) – дети без признаков поражения верхних дыхательных путей (ВДП), средний возраст 27 [22; 33] мес; 2-я группа, $n=14$ (43,7%) пациентов с респираторно-катаральными симптомами, средний возраст 30 [27; 31] мес.

Забор материала для исследования осуществлялся в первые 24 часа, в этот период времени пациенты начинали получать базисную терапию, представленную инфузионным введением растворов (глюкоза, ацесоль), пероральным введением нифуроксазида, смектита диоктаэдрического.

Диагностика ротавирусной инфекции осуществлялась с помощью полимеразной цепной реакции путем обнаружения РНК ротавируса в фекалиях.

Концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ) в сыворотке крови оценивали методом проточной флюориметрии на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием коммерческой тест-системы LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Образцы сыворотки крови здоровых детей использовались в качестве контроля для сравнения. Лабораторные исследования выполнены в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Статистическая обработка результатов исследования. При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «STATISTICA-10», Microsoft Excel 2010. На 1-ом этапе определяли нормальность распределения признаков, которая оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка, учитывая численность исследуемых групп менее 50 человек. Во всех исследуемых группах распределение признаков отличалось от нормального (нормальный график Q-Q с удалённым трендом, $p > 0,05$), в связи, с чем полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Сравнение показателей провоспалительных цитокинов детей с ротавирусной инфекцией средней степени тяжести с показателями здоровых осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. На 2-ом этапе исследования для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни. Для определения силы корреляционной связи между исследуемыми параметрами, для измерения силы ассоциаций между уровнями цитокинов и поражением верхних дыхательных путей (ВДП) применяли коэффициент Спирмена (r). Силу связи между исследуемыми показателями определяли по шкале Чеддока. Для всех видов анализа пороговой величиной вероятности ошибки считали уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования при среднетяжелом течении ротавирусной инфекции в острый период заболевания, отмечены более высокие значения IL-1 β , TNF- α , INF- γ по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов сыворотки крови у детей со среднетяжелым течением ротавирусной инфекции

Исследуемый цитокин, пг/мл	Группа контроля, n=19	Исследуемая группа, n=32	Тестовая статистика (Манна-Уитни)
IL-1 β	5,7 [4,5;7,2]	80,9 [48,5;92,2]	U=6,0; p<0,001
IL-6	8,8 [3,9;9,4]	7,9 [5,9;29,5]	U=237,0; p=0,197
TNF- α	10,2 [8,8;11,5]	13,8 [7,7;22,4]	U=196,0; p=0,035
INF- γ	8,1 [4,9;10,6];	64,7 [31,1;108,1]	U=20,0; p<0,001

Показатели IL-1 β , играющего важную роль в инициации и регуляции, как неспецифического, так и специфического иммунитета, зарегистрированы выше уровня контрольной группы в 14,2 раза (p<0,001) у детей при среднетяжелом варианте течения ротавирусной инфекции. Уровень INF- γ , оказывающего противовирусное действие, участвующего в активации макрофагов, усилении функции нейтрофилов и моноцитов, зафиксирован выше величин контрольной группы в 7,9 раза в основной группе (p<0,001).

Показатель TNF- α , оказывающего антиротавирусное действие, посредством активации классического пути NF- κ B [21] и ликвидирующего клетки, поражённые вирусом, оказался выше значений контрольной группы в 1,35 раза (p=0,035).

Содержание ключевого провоспалительного медиатора возбуждения острофазового ответа, ведущего к местным и системным изменениям – IL-6 не отличалось между исследуемыми группами (p=0,197).

На втором этапе исследования нами проведено сравнение с применением метода Краскела-Уоллеса трех независимых групп (две клинические группы: с поражением и без поражения верхних дыхательных путей при ротавирусной инфекции и контрольная) (табл.2). Отмечена статистически значимая разница в содержании следующих цитокинов: IL-1 β (p<0,001), IL-6 (p=0,005), INF- γ (p<0,001). Величины TNF- α (p=0,102) значимо не отличались между исследуемыми группами.

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов сыворотки крови у детей с разными вариантами ротавирусной инфекции средней степени тяжести

Исследуемый цитокин, пг/мл	Группа контроля, n=19	1-ая группа без поражения ВДП, n=18	2-ая группа с симптомами ВДП, n=14	Тестовая статистика (Краскела-Уоллеса) df=2
IL-1 β	5,7 [4,5; 7,2]	88,6 [48,9; 90,9]	72,7 [47,9; 93,4]	(H=33,7; p<0,001)
IL-6	8,8 [3,9; 9,4]	6,6 [5,8; 7,9]	31,6 [6,9; 35,3]	(H=10,5; p<0,01)
TNF- α	10,2 [8,8; 11,5]	13,8 [7,8; 22,1]	13,5 [7,5; 22,8]	(H=4,6; p>0,05)
ИНФ- γ	8,1 [4,9; 10,6]	46,4 [28,6; 77,5]	99,1 [51,2; 170,2]	(H=32,8; p<0,001)

Учитывая полученные результаты, выполнено изучение концентрации цитокинов в разных клинических группах, которые отличались по наличию симптомов поражения верхних дыхательных путей. У детей с ротавирусной инфекцией без признаков поражения ВДП показатели IL-1 β оказались выше уровня контрольной группы в 15,5 раза (p<0,001); показатель INF- γ зарегистрирован выше контрольных значений в 5,7 раза (p<0,001); тогда как концентрации IL-6 и TNF- α значимо не отличались от контроля (p=0,752 и p=0,178, соответственно).

Уровень IL-6 в группе детей с клиникой поражения ВДП превышала значения сравниваемой клинической группы в 4,8 раза (p=0,002), также как, и значения контроля в 3,6 (p=0,037).

Показатели INF- γ в обеих группах превышали значения контрольных цифр: у детей с респираторным синдромом в 12,2 раза (p<0,001) и в 5,7 раза (p<0,001) соответственно у детей

без признаков катара. При этом содержание $\text{INF-}\gamma$ в 2,1 раза ($p=0,015$) превышало показатели детей с катаральными симптомами в сравнении с детьми без поражения ВДП.

В группе детей с симптомами поражения ВДП концентрация $\text{TNF-}\alpha$ зафиксирована выше показателей контрольной группы в 1,3 раза ($p<0,05$). У детей с ротавирусной инфекцией без признаков поражения ВДП показатели $\text{TNF-}\alpha$ ($p=0,178$) не продемонстрировали статистически значимых различий ни от показателей контроля, ни от значений второй группы ($p=0,722$).

У детей с ротавирусной инфекцией без признаков поражения ВДП значения $\text{IL-1}\beta$ оказались выше уровня контрольной группы в 15,5 раза ($p<0,001$). В группе детей с симптомами поражения ВДП концентрация $\text{IL-1}\beta$ в 12,8 раза ($p<0,001$) также превышала контрольные цифры. При этом разницы в содержании $\text{IL-1}\beta$ в разных клинических группах не зарегистрировано ($p = 0,896$).

Уровни IL-6 и $\text{INF-}\gamma$ в сыворотке крови положительно коррелировали с клиникой ротавирусной инфекции, сопровождающейся симптомами воспаления верхних дыхательных путей, и имели связи средней силы ($r=0,5$, $p=0,003$; $r=0,4$, $p=0,037$).

В нашем исследовании выявлено повышение провоспалительных цитокинов при ротавирусной инфекции, что соответствует результатам, представленным другими авторами, в которых показано, что РВИ способствует выработке воспалительных цитокинов, таких как $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$ [21].

Один из основных провоспалительных цитокинов $\text{IL-1}\beta$ имеет короткий период полураспада в сыворотке крови и редко выделяется в периферическую кровь [22]. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой продукции $\text{IL-1}\beta$ у детей с ротавирусной инфекцией, а также об отсутствии значимых отличий в секреции данного интерлейкина у детей с респираторными симптомами от тех, кто переносил РВИ без признаков поражения ВДП.

Высокий уровень IL-6 положительно со средней силой коррелировал с клиникой ротавирусной инфекции, сопровождающейся симптомами воспаления верхних дыхательных путей (рис.1).

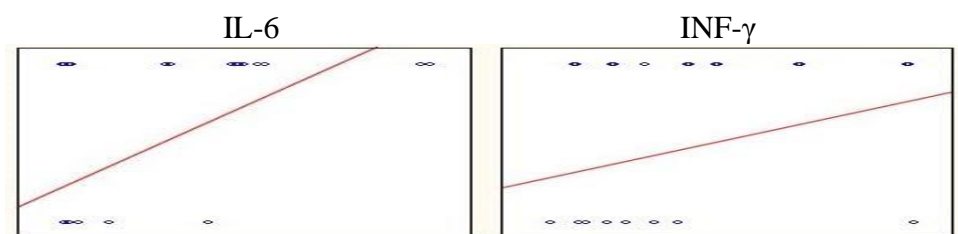


Рис. 1. Корреляции IL-6 , $\text{INF-}\gamma$ с симптомами воспаления верхних дыхательных путей при ротавирусной инфекции у детей

Исследования показывают, что повышенный уровень IL-6 у пациентов с РВИ может коррелировать с максимальным количеством ежедневных испражнений, и указывать изменение тяжести заболевания [23]. Так, в 2018 году в своей работе J. Gómez-Rial, сравнивая содержание IL-6 в слюне инфицированной ротавирусом с контрольной группой, отметил значительные различия, а также тенденцию к увеличению IL-6 в острой фазе болезни и при утяжелении состояния [11]. Не исключено, что IL-6 может иметь прогностическое значение, не только для тяжести заболевания, но стать биомаркером внекишечного поражения.

$\text{TNF-}\alpha$ играет решающую роль в раннем реагировании на вирусную инфекцию, усиливая инфильтрацию лимфоцитов в очаг инфекции и оказывает мощное антиротавирусное действие посредством активации классического пути $\text{NF-}\kappa\text{B}$ [21]. Показатели $\text{TNF-}\alpha$ у детей с симптомами поражения ВДП демонстрировали статистическую разницу от значений контрольной группы, тогда как у детей без катара уровень $\text{TNF-}\alpha$ не отличался от контроля. Наличие прямой корреляции средней силы между $\text{TNF-}\alpha$ и IL-6 , возможно свидетельствует об активации классического пути $\text{NF-}\kappa\text{B}$ при утяжелении ротавирусной инфекции симптомами поражения верхних дыхательных путей.

Выводы.

1. В остром периоде заболевания у детей при среднетяжёлом течении ротавирусной инфекции регистрируются высокие уровни IL-1 β , TNF- α , INF- γ в периферической крови в сравнении с контрольной группой.
2. У детей с ротавирусной диареей и при отсутствии респираторно-катарального синдрома содержание TNF- α и IL-6 в периферической крови не отличается от контроля.
3. Более высокие уровни IL-6 и INF- γ в сыворотке крови положительно коррелировали с клиническими проявлениями ротавирусной инфекции, сопровождающиеся симптомами воспаления верхних дыхательных путей.
4. Исследование IL-6, INF- γ в сыворотке крови может служить дополнительным диагностическим критерием внекишечных поражений у детей при ротавирусной инфекции.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания (регистрационный номер 121062800149-6) на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Вклад авторов. Андреева Е.В. – 70 % (разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование).

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

Терешков П.П. – 10% (сбор данных, лабораторные исследования).

Список литературы:

1. World Health Organization (WHO). Levels and Trends in Child Mortality Report 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2019/en/ (7 февраля 2023).
2. Норбоев И.М. О роли ротавирусов в возникновении острых диарейных заболеваний у детей в Узбекистане. Эпидемиология инфекционные болезни. 2018. 23(5). С. 239-241. DOI : 10.18821/1560-9529-2018-23-5-239-241.
3. Hartman S., Brown E., Loomis E., Russell H.A. Gastroenteritis in children. AmFamPhysician. 2019. 99. 159-165.
4. Беделбаев М.К., Джолбунова З.К., Халупко Е.А. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. Бюллетень науки и практики. 2020. 6(4). 135-146. DOI : 10.33619/2414-2948/53/17.
5. Пронько Н.В. Современные аспекты острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. Актуальная инфектология. 2018. 6(2). 93-97. DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131096.
6. Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Никифорова Т.Ф. Место ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций у госпитализированных детей первого года жизни в г. Чите. Забайкальский медицинский вестник. 2022. 2. 8-15. DOI : 10.52485/19986173_2022_2_8.
7. Chiappini E., Azzari C., Moriondo M., Galli L., deMartino M. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. J. Med. Virol. 2005. 76. 265-267. DOI: 10.1002/jmv.20351.
8. Azevedo M.S., Yuan L., Jeong K.I., et al. Viremia and nasal and rectal shedding of rotavirus in gnotobiotic pigs inoculated with human rotavirus. J. Virol. 2005. 79. 5428-5436. DOI: 10.1128/JVI.79.9.5428-5436.2005.
9. McCormack J.G. Clinical features of rotavirus gastroenteritis. J Infect. 1982 Mar. 4(2). 167-74. DOI: 10.1016/s0163-4453(82)93777-x.
10. Мухина А.А., Шипулин Г.А., Боковой А.Г. и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. 2. 43-47.

11. Gómez-Rial J., Curras-Tuala M.J., Rivero-Calle I., Rodríguez-Tenreiro C., Redondo-Collazo L., Gómez-Carballa A., Pardo-Seco J., Salas A., Martín-Torres F. Rotavirus intestinal infection induces an oral mucosa cytokine response. *PLoS One*. 2018. 13(4). 0195314. DOI: 10.1371/journal.pone.0195314.
12. Carlson J.A., Middleton P.J., Szymanski M.T., Huber J., Petric M. Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases. *Am. J. Dis. Child*. 1978. 132. 477-479. DOI: 10.1001/archpedi.1978.02120300037006.
13. Rollo E.E., Kumar K.P., Reich N.C., Cohen J., Angel J., Greenberg H. B., Sheth R., Anderson J., Oh B., Hempson S.J., Mackow E.R., Shaw R.D. The epithelial cell response to rotavirus infection. *J. Immunol*. 1999. 163. 4442-4452. PMID: 10510386.
14. Wang X., Yang Q., Zhou X., Chen T., Dou L., Wang F., Wang W. Shenling Baizhu Powder Inhibits RV-SA11-Induced Inflammation and Rotavirus Enteritis via TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2021. 12. 642-685. DOI: 10.3389/fphar.2021.642685.
15. Liu P., Zou R., Zhao J., Hao J., Zeng Y., Liu W., Tian J., Wang H. Changes in humoral immunity, myocardial damage, trace elements, and inflammatory factor levels in children with rotavirus enteritis. *Am J Transl Res*. 2022 Jan 15. 14(1). 452-459. PMID: 35173864; PMCID: PMC8829652.
16. Khalil R.G., Abdel-Moneim A., Arafa A.A., Allam G., El-Senousy W.M., Mabrouk D. Possible association of rotavirus IgG with cytokine expression levels and dyslipidemia in rotavirus-infected type 1 diabetic children. *Mol Biol Rep*. 2022. 49(8). 7587-7599. DOI: 10.1007/s11033-022-07573-0.
17. Malik J., Gupta S.K., Bhatnagar S., Bhan M.K., Ray P. Evaluation of IFN-gamma response to rotavirus and non-structural protein NSP4 of rotavirus in children following sev.8.06.014. Epub 2008 Aug 6. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.06.014.
18. Turner M.D. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signaling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014. 1843. 2563-2582. DOI : 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
19. Mormile R. Severe gastroenteritis and acute pancreatitis following rotavirus infection in children: the age-related failure of IFN- γ . *ImmunolLett*. 2016. 175. 58-59. DOI : 10.1016/j.imlet.2016.04.017.
20. ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО). Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией. 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c.pdf>. (7 февраля 2023).
21. Hakim M.S., Ding S., Chen S., Yin Y., Su J., van der Woude C.J., Fuhler G.M., Peppelenbosch M.P., Pan Q., Wang W. TNF- α exerts potent anti-rotavirus effects via the activation of classical NF- κ B pathway. *Virus Res*. 2018 Jul 15. 253. 28-37. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.05.022.
22. Jiang B., Snipes-Magalaldi L., Dennehy P., Keyserling H., Holman R.C., Bresee J. et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003. 10(6). 995-1001. DOI: 10.1128/cdli.10.6.995-1001.2003.
23. Chen S.M., Lin C.P., Tsai J.D., Chao Y.H., Sheu J.N. The significance of serum and fecal levels of interleukin-6 and interleukin-8 in hospitalized children with acute rotavirus and norovirus gastroenteritis. *PediatrNeonatology*. 2014. 55(2). 120-126. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.05.008.

References:

1. World Health Organization (WHO). Levels and Trends in Child Mortality Report 2019. [Electronic resource]. Access mode: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2019/en/ (7 Feb 2023).

2. Norboev I.M. On the role of rotaviruses in the occurrence of acute diarrheal diseases in children in Uzbekistan. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2018. 23(5). С. 239-241. DOI : 10.18821/1560-9529-2018-23-5-239-241. in Russian.
3. Hartman S., Brown E., Loomis E., Russell H.A. Gastroenteritis in children. *AmFamPhysician*. 2019. 99. 159-165.
4. Bedelbaev M.K., Dzholbunova Z.K., Halupko E.A. Comparative clinical and epidemiological characteristics of rotavirus infection in young children. *Bulletin of science and practice*. 2020. 6(4). 135-146. DOI : 10.33619/2414-2948/53/17. in Russian.
5. Pron'ko N.V. Modern aspects of acute intestinal infections of viral etiology in children. *Aktual'naya infektologiya*. 2018. 6(2). 93-97. DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131096. in Russian.
6. Andreeva E.V., Miromanova N.A., Nikiforova T.F. The place of rotavirus infection in the structure of acute intestinal infections in hospitalized children of the first year of life in Chita. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2022. 2. 8-15. DOI : 10.52485/19986173_2022_2_8. in Russian.
7. Chiappini E., Azzari C., Moriondo M., Galli L., deMartino M. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *J. Med. Virol*. 2005. 76. 265-267. DOI: 10.1002/jmv.20351.
8. Azevedo M.S., Yuan L., Jeong K.I., et al. Viremia and nasal and rectal shedding of rotavirus in gnotobiotic pigs inoculated with human rotavirus. *J. Virol*. 2005. 79. 5428-5436. DOI: 10.1128/JVI.79.9.5428-5436.2005.
9. McCormack J.G. Clinical features of rotavirus gastroenteritis. *J Infect*. 1982 Mar. 4(2). 167-74. DOI: 10.1016/s0163-4453(82)93777-x.
10. Muhina A.A., SHipulin G.A., Bokovoj A.G. i dr. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2002. 2. 43-47. in Russian.
11. Gómez-Rial J., Curras-Tuala M.J., Rivero-Calle I., Rodríguez-Tenreiro C., Redondo-Collazo L., Gómez-Carballa A., Pardo-Seco J., Salas A., Martín-Torres F. Rotavirus intestinal infection induces an oral mucosa cytokine response. *PLoS One*. 2018. 13(4). 0195314. DOI: 10.1371/journal.pone.0195314.
12. Carlson J.A., Middleton P.J., Szymanski M.T., Huber J., Petric M. Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases. *Am. J. Dis. Child*. 1978. 132. 477-479. DOI: 10.1001/archpedi.1978.02120300037006.
13. Rollo E.E., Kumar K.P., Reich N.C., Cohen J., Angel J., Greenberg H. B., Sheth R., Anderson J., Oh B., Hempson S.J., Mackow E.R., Shaw R.D. The epithelial cell response to rotavirus infection. *J. Immunol*. 1999. 163. 4442-4452. PMID: 10510386.
14. Wang X., Yang Q., Zhou X., Chen T., Dou L., Wang F., Wang W. Shenling Baizhu Powder Inhibits RV-SA11-Induced Inflammation and Rotavirus Enteritis via TLR4/MyD88/NF-κB Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2021. 12. 642-685. DOI: 10.3389/fphar.2021.642685.
15. Liu P., Zou R., Zhao J., Hao J., Zeng Y., Liu W., Tian J., Wang H. Changes in humoral immunity, myocardial damage, trace elements, and inflammatory factor levels in children with rotavirus enteritis. *Am J Transl Res*. 2022 Jan 15. 14(1). 452-459. PMID: 35173864; PMCID: PMC8829652.
16. Khalil R.G., Abdel-Moneim A., Arafa A.A., Allam G., El-Senousy W.M., Mabrouk D. Possible association of rotavirus IgG with cytokine expression levels and dyslipidemia in rotavirus-infected type 1 diabetic children. *Mol Biol Rep*. 2022. 49(8). 7587-7599. DOI: 10.1007/s11033-022-07573-0.
17. Malik J., Gupta S.K., Bhatnagar S., Bhan M.K., Ray P. Evaluation of IFN-gamma response to rotavirus and non-structural protein NSP4 of rotavirus in children following sev.8.06.014. *Epub* 2008 Aug 6. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.06.014.
18. Turner M.D. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signaling and inflammatory disease. *Biochimica et BiophysicaActa*. 2014. 1843. 2563-2582. DOI : 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.

19. Mormile R. Severe gastroenteritis and acute pancreatitis following rotavirus infection in children: the age-related failure of IFN- γ . *ImmunolLett.* 2016. 175. 58–59. DOI : 10.1016/j.imlet.2016.04.017.
20. FGBU NIIDI FMBA ROSSII, Public organization "Eurasian Society for Infectious Diseases," Public organization "Association of Infectious Disease Doctors of St. Petersburg and the Leningrad Region" (AVISPO). Clinical guidelines (treatment protocol) for the provision of medical care to children with rotavirus infection. 2015. [Electronic resource]. Access mode: <http://niidi.ru/dotAsset/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c.pdf>. (7 Feb 2023). in Russian.
21. Hakim M.S., Ding S., Chen S., Yin Y., Su J., van der Woude C.J., Fuhler G.M., Peppelenbosch M.P., Pan Q., Wang W. TNF- α exerts potent anti-rotavirus effects via the activation of classical NF- κ B pathway. *Virus Res.* 2018 Jul 15. 253. 28-37. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.05.022.
22. Jiang B., Snipes-Magaldi L., Dennehy P., Keyserling H., Holman R.C., Bresee J. et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003. 10(6). 995-1001. DOI: 10.1128/cdli.10.6.995-1001.2003.
23. Chen S.M., Lin C.P., Tsai J.D., Chao Y.H., Sheu J.N. The significance of serum and fecal levels of interleukin-6 and interleukin-8 in hospitalized children with acute rotavirus and norovirus gastroenteritis. *PediatrNeonatology*. 2014. 55(2). 120-126. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.05.008.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_10

УДК 616.895.8+615-092.9

¹ Батурина М.В., ^{1,2} Боев О.И., ¹ Бейер Э.В., ^{1,2} Яровицкий В.Б.,
² Харитонов Я.П., ¹ Батурина В.А.

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОРЕЦЕПТОРАМ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫМ ДОФАМИНОМИМЕТИКОВ И ИХ СОЧЕТАНИЯ С ГАЛОПЕРИДОЛОМ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ)

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;*

² *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая специализированная психиатрическая больница №1», Ставрополь, Россия (355000, г. Ставрополь, ул. Ленина, 441)*

Цель исследования. Сравнить уровни аутоантител (ААТ) к NMDA и дофаминовым рецепторам, к дофамину и белку S100B у больных шизофренией, проходящих лечение нейролептиками, и содержание этих же ААТ у крыс при хроническом применении дофаминомиметиков и их сочетанного использования с галоперидолом.

Материал и методы. Было обследовано 93 больных шизофренией. Определяли в сыворотке крови уровни ААТ (IgG) к дофаминовым рецепторам 1 и 2 типа (DR1 и DR2), NMDA рецепторам (субъединицы NR1 и NR2A), к дофамину и белку S100B. Крысам (58 самцов) длительно внутрибрюшинно вводили: L-ДОФА (25 мг/кг) или амантадин (5 мг/кг), или комбинацию галоперидола (0,5 мг/кг) с L-ДОФА (25 мг/кг) или с амантадином (5 мг/кг). Контроль-введение физиологического раствора. После применения препаратов у животных также определяли в сыворотке крови уровни аналогичных ААТ. Оценивали выраженность корреляции между содержанием ААТ.

Результаты. Средний уровень изученных ААТ у больных шизофренией был повышен. Сильная связь выявлялась между ААТ к белку S100B, к NR2A и к дофамину. Введение крысам дофаминомиметиков вызывало повышение ААТ к нейрорецепторам. При введении L-ДОФА выявлялась связь ААТ к белку S100B с уровнем ААТ к NR2A и к дофамину. При сочетании с галоперидолом корреляция ААТ к белку S100B с другими ААТ устранялась. При использовании амантадина установлена связь ААТ к белку S100B с содержанием ААТ к NR2A, DR1 и дофамину. При сочетании с галоперидолом выявлены связи ААТ к белку S100B с ААТ к NR1, NR2A и дофамину.

Заключение. Моделирование у крыс гипердофаминергии формирует сходный с больными шизофренией аутоиммунный профиль в отношении NMDA и дофаминовых рецепторов.

Ключевые слова: больные шизофренией, аутоантитела, NMDA рецепторы, дофаминовые рецепторы, дофамин, белок S100B, L-DOPA, амантадин, галоперидол, крысы

¹ Baturina M.V., ^{1,2} Boev O.I., ¹ Beyer E.V., ^{1,2} Yarovitsky V.B., ² Kharitonova Ya.P., ¹ Baturin V.A.
STUDY OF LEVELS OF AUTOANTIBODIES TO NEURORECEPTORS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND IN LABORATORY RATS WITH CHRONIC ADMINISTRATION OF DOPAMINOMIMETICS IN ANIMALS AND THEIR COMBINATION WITH HALOPERIDOL (CLINICAL AND EXPERIMENTAL PARALLELS)

¹ *Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia,
310 Mira Street, Stavropol, 355017;*

² *Stavropol Regional Clinical Specialized Psychiatric Hospital No. 1, 441 Lenin Street, Stavropol, 355000*
Aim of the study. To compare the levels of autoantibodies (AAB) to NMDA and dopamine receptors, to dopamine and the S100B protein in patients with schizophrenia treated with neuroleptics, and the levels of the same AAB in rats with chronic use of dopaminomimetics and their combined use with haloperidol. **Material and methods.** 93 patients with schizophrenia were examined. The levels of AAB (IgG) to dopamine receptors of types 1 and 2 (DR1 and DR2), NMDA receptors (NR1 and NR2A subunits), to dopamine and S100B protein were determined in blood serum. Rats (58 males) were administered with long-term intraperitoneal injections

of: L-DOPA (25 mg/kg), or amantadine (5 mg/kg), or a combination of haloperidol (0.5 mg/kg) with L-DOPA (25 mg/kg) or with amantadine (5 mg/kg). Control were administered with saline. After the use of drugs in animals, the levels of similar AABs in the blood serum were also determined. The severity of the correlation between the level of AAB was assessed.

Results. The average level of studied AABs in patients with schizophrenia was increased. A strong relationship was found between AAB to the S100B protein to NR2A and to dopamine. Administration of dopaminomimetics to rats caused an increase in AAB to neuroreceptors. When administered with L-DOPA, the relationship of AAB to the S100B protein with the level of AAB to NR2A and dopamine was detected. When combined with haloperidol, the correlation of AAB to the S100B protein with other AAB was eliminated. When using amantadine, an association of AAB to the S100B protein with the level of AAB to NR2A, DR1 and dopamine was established. When combined with haloperidol, AAB connections to the S100B protein with AAB to NR1, NR2A and dopamine were revealed. **Conclusion.** Modeling hyperdopaminergia in rats forms an autoimmune profile similar to that in patients with schizophrenia in relation to NMDA and dopamine receptors.

Keywords: patients with schizophrenia, autoantibodies, NMDA receptors, dopamine receptors, dopamine, S100B protein, L-DOPA, amantadine, haloperidol, rats

В последние годы большой интерес вызывают исследования аутоиммунных механизмов развития психических заболеваний. Проведены масштабные, хотя и не бесспорные, исследования роли аутоантител к нейрорецепторам (NMDA, AMPA) в развитии шизофрении [1, 2]. Ранее нам удалось обнаружить, что уровни аутоантител (ААТ) к NMDA рецепторам коррелируют с показателями шкалы PANSS у больных шизофренией [3]. Вместе с тем, в экспериментах на животных было установлено, что хроническое введение дофаминомиметиков или нейролептиков приводит к существенному повышению уровней ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам, к дофамину [4, 5, 6]. При этом происходило повышение уровня ААТ к белку S100B, что может рассматриваться как проявление дисфункции нейроглии в ответ на повреждение нейронов головного мозга при изменении нейромедиаторных систем (эксайтотоксичность) [7]. Если учесть, что ААТ к рецепторам могут исполнять регуляторную функцию [3], можно было предположить, что они способны изменять специфическую активность антипсихотических средств или реализовывать их побочные эффекты. В связи с этим представлялось интересным провести параллели между клиническими данными по определению уровней ААТ к нейрорецепторам и белку S100B у больных шизофренией, и результатами определения ААТ при экспериментальном моделировании состояния гипердофаминергии у крыс с помощью дофаминомиметических средств и их сочетания с нейролептиком.

Цель исследования: сравнить уровни ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам, к дофамину и белку S100B у больных шизофренией, проходящих лечение нейролептиками, и содержание этих же ААТ у крыс при хроническом применении дофаминомиметиков и их сочетанного использования с галоперидолом.

Материал и методы. Обследовано 93 больных шизофренией, параноидный тип. В обследуемой группе больных было 23 женщины и 70 мужчин. Средний возраст больных – $35,3 \pm 1,2$ года. Длительность болезни варьировала от 1 года до 38 лет.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие обострения психического заболевания, приведшего к госпитализации в психиатрический стационар, проведение терапии нейролептиками, соблюдение норм биомедицинской этики при обследовании больных. Критерии исключения: клинические и лабораторные признаки воспалительной, инфекционной или аутоиммунной патологии, выявленной в течение 2 месяцев, предшествующих обследованию, признаки зависимости от психоактивных веществ в анамнезе.

Обследование и лечение больных, включенных в исследование, проводилось в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями при наличии информированного согласия пациентов или их законных представителей. Все пациенты получали антипсихотическую терапию. При проведении текущего стандартного обследования больных у них забирали венозную кровь. Выделяли сыворотку и определяли в ней содержание специфических ААТ – IgG к нейрорецепторам.

Экспериментальная часть была выполнена на 58 белых крысах-самцах линии Wistar, массой тела 250-300 г. Исследование проведено в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434- 2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Общими этическими принципами экспериментов на животных (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

Животным в течение 30 дней ежедневно внутривенно вводили: первая группа (контрольная) – физиологический раствор, вторая – L-ДОФА в дозе 25 мг/кг, третья – амантадин в дозе 5 мг/кг. Четвертой группе вводились L-ДОФА (25 мг/кг) и галоперидол в дозе 0,5 мг/кг, пятой – амантадин (5 мг/кг) и галоперидол (0,5 мг/кг).

По завершению введения лекарственных средств через 3 суток у животных забирали венозную кровь, из которой получали сыворотку и определяли содержание аутоантител.

Количественное определение ААТ в сыворотке крови больных и у экспериментальных животных проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). При этом применялись тест-системы, с учетом видоспецифичности реагентов. На твердой фазе полистироловых планшетов был иммобилизован антиген соответствующего рецептора или белка соответственно для крыс и для человека (Cloud-Clone Corp. – США, КНР). Применялись ИФА тест-системы, разработанные ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dunex Technologies, США) при длине волны 450 нм. Определяли уровни ААТ к белку S100B и дофамину, а также содержание ААТ к нейрорецепторам: NMDA рецепторам (субъединицы NR1 и NR2A), дофаминовым рецепторам первого и второго типов (DR1 и DR2).

Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США). С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали нормальность распределения. Поскольку распределение величин не соответствовало ненормальному, данные представляли в виде медиан (Me) и процентилей (Q25%-75%), применяли корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициентов корреляции согласно шкале Чеддока, и критерий Манна-Уитни при парном сравнении групп животных. При сравнении качественных показателей применяли критерий Фишера. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При обследовании больных выявлено повышение уровней аутоантител к нейрорецепторам. У части пациентов содержание в крови аутоантител было в пределах нормальных значений (до 20 Ед/мл). Однако у подавляющего большинства обследованных уровни аутоантител были повышенными (выше 20 Ед/мл). В отдельных случаях было обнаружено низкое содержание аутоантител (ниже средних значений нормы – 10 Ед/мл).

Таблица 1

Доля больных с повышенным и низким уровнями аутоантител к мозговым антигенам (в %)

Аутоантитела к антигенам	S100B	NR1	NR2A	DR1	DR2	Дофамин
Доля больных с повышенным уровнем аутоантител	63,4	82,8	74,2	81,7	88,2	87,1
Доля больных с низким уровнем аутоантител	2,1	2,1	1,1	1,1	8,6	1,1

Следует отметить, что повышенные уровни ААТ к DR2 и дофамину обнаруживались у 74-87% больных (табл. 1). Повышение содержания ААТ к белку S100B было выявлено у 63,4% больных. Это, в принципе, соответствует дофаминергической концепции развития

шизофрении, поскольку экспрессия дофаминовых рецепторов и накопление дофамина должно вызывать повышение ААТ к ним.

Важно отметить, что корреляционный анализ выявил сильную связь между содержанием ААТ к белку S100B и уровнями ААТ к NR2A ($r=0,929$; $p<0,05$) и ААТ к дофамину ($r=0,908$; $p<0,05$). Кроме того, высокая связь выявлялась также с содержанием ААТ к NR1 ($r=0,867$; $p<0,05$), к DR1 ($r=0,896$; $p<0,05$) и к DR2 ($r=0,817$; $p<0,05$).

В опытах на животных при хроническом введении дофаминиметиков (L-ДОФА и амантадина) выявлено повышение уровней ААТ к нейрорецепторам NR1, NR2A, DR1, DR2 и к дофамину (табл. 2). Уровень ААТ к белку S100B существенно не изменялся при хроническом введении L-ДОФА и амантадина, а также амантадина и галоперидола. Однако он достоверно увеличивался при совместном использовании L-ДОФА и нейролептика ($p=0,0056$)

Таблица 2

Содержание аутоантител (ААТ) в сыворотке крови у крыс, длительно получавших дофаминергические средства [Ме (Q 25-75%) (Ед/мл)]

Группы животных	ААТ к белку S100B	ААТ к дофамину	ААТ к NMDA рецептору (NR1)	ААТ к NMDA рецептору (NR2A)	ААТ к рецептору DR1	ААТ к рецептору DR2
Контрольная группа	15,3 (14-16)	17,0 (16-26)	1,8 (1,6-1,9)	1,5 (1,4-1,8)	17,1 (16-32)	21,2 (19-23)
L-ДОФА	15,0 (14-16)	151,1* (142-172)	157,2* (155-166)	157,2* (155-166)	146,3* (144-156)	41,8* (38-45)
Амантадин	15,9 (14,5-16,9)	164,0* (149-256)	166,6* (156-216)	141,8* (137-156)	156,1* (151-190)	41,1* (39-49)
L-ДОФА и галоперидол	17,3 * (16-20)	225,3*# (192-452)	165,2* (162-188)	213,6*# (174-326)	254,5*# (190-288)	38,0* (32,6-40)
Амантадин и галоперидол	15,4 (14,9-16)	214,9*# (188-330)	180,3*# (168-273)	145,4* (137-156,7)	165,5* (151-89,6)	37,8* (32,6-72,7)

Примечание: * – статистически значимые различия с контрольной группой крыс (при $p<0,05$); # – статистически значимые различия между группами крыс, получавшими один антипаркинсонический препарат, и животными, которым вводился соответствующий антипаркинсонический препарат и галоперидол (при $p<0,05$).

У группы крыс, которым вводили L-ДОФА, корреляционный анализ выявил заметную связь между содержанием ААТ в сыворотке крови к белку S100B и ААТ к NR2A ($r=0,709$; $p<0,05$) и дофамину ($r=0,673$; $p<0,05$). У животных, получавших амантадин, была обнаружена высокая связь ААТ к белку S100B и ААТ к NR2A ($r=0,777$; $p<0,05$) и заметная связь с уровнем ААТ к DR1 ($r=0,669$; $p<0,05$) и к дофамину ($r=0,662$; $p<0,05$).

При сочетании L-ДОФА и галоперидола связи ААТ к белку S100B с содержанием в крови других ААТ не обнаруживалось. У животных, получавших амантадин в сочетании с галоперидолом, выявлялась высокая связь между ААТ к белку S100B и ААТ к NR1 ($r=0,788$; $p<0,05$), к NR2A ($r=0,744$; $p<0,05$) к дофамину ($r=0,774$; $p<0,05$) и заметная связь к DR1 ($r=0,669$; $p<0,05$).

Таким образом, определение связей содержания ААТ к белку S100B и ААТ к нейрорецепторам выявляет наиболее выраженные корреляции с концентрацией ААТ к NMDA рецепторам (субъединица NR2A) и к дофамину. Эта тенденция выявляется как у больных шизофренией, так и у животных, которым хронически вводятся средства, усиливающие дофаминергическую передачу. Используемые дофаминиметики различаются по механизму действия. Известно, что L-ДОФА, подвергаясь метаболизму в организме, превращается в дофамин, концентрация которого в структурах головного мозга существенно нарастает [8]. Амантадин усиливает дофаминергические механизмы опосредованно за счет неконкурентного антагонизма с NMDA рецепторами [9]. Подавление глутаматергических механизмов активирует синтез и высвобождение из пресинаптических окончаний дофамина.

Возможно поэтому в эксперименте на животных галоперидол нивелировал связи ААТ к белку S100B с ААТ к NR2A и к дофамину, которые прослеживались при введении одного L-ДОФА. Однако аналогичное воздействие амантадина на связи ААТ галоперидол не устранял.

Установлено, что у больных шизофренией повышен уровень ААТ к NMDA рецепторам [1], что согласуется с нашими данными. Вероятно, блокирующее действие ААТ снижает активность NMDA рецепторов и вызывает стимуляцию дофаминергических механизмов, что приводит к развитию психопатологии [10]. Впрочем, существует другая точка зрения, согласно которой блокада NMDA рецепторов в итоге может приводить не к снижению активности глутаматергической системы, а к развитию гиперглутаматергического состояния. Это вызывает эксайтотоксичность с гибелью нейронов головного мозга. Предполагается, что такой механизм может играть важную роль в развитии шизофрении, в частности определяет когнитивные расстройства [11]. Повышение продукции белка S100B, а следовательно, и уровня ААТ к нему, рассматривается как свидетельство активации нейроглии в ответ на гибель нейронов головного мозга при изменении баланса нейромедиаторных систем [12, 13]. Выявленная взаимосвязь уровней ААТ к белку S100B с содержанием ААТ к NMDA рецепторам и дофамину косвенно подтверждает эту гипотезу. Очевидно и другое: гипердофаминергия при параллельной блокаде DR2 с большей вероятностью может запускать механизмы эксайтотоксичности. Сочетание L-ДОФА с галоперидолом приводило к увеличению ААТ к белку S100B. При этом были обнаружены самые высокие уровни ААТ к дофамину, NMDA рецепторам и к DR1. Это согласуется с клиническими исследованиями, в которых обнаружено развитие tardive dyskinesia у больных шизофренией при лечении нейролептиками. Авторы выявили у этих пациентов развитие окислительного стресса и глутаматергической эксайтотоксичности [14, 15].

Ограничения исследования определены большим разбросом сроков заболевания больных шизофренией.

Заключение. Таким образом, при формировании у крыс гипердофаминергии и хроническом применении в этой ситуации галоперидола формируется сходный с больными шизофренией аутоиммунный ответ в отношении NMDA и дофаминовых рецепторов. Возможно, что такой экспериментальный подход может быть использован для выявления нейротоксичности вновь создаваемых антипсихотических средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания АААА-А19-119010900 193-6 при финансировании ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Вклад авторов:

Батурина М.В. 40% – сбор экспериментальных данных, лабораторное исследование биологического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи.

Боев О.И. 10% – разработка дизайна исследования, организация исследования в клинике, сбор данных.

Бейер Э.В. 20% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Яровицкий В.Б. 10% – ведение больных, сбор данных, техническое редактирование рукописи.

Харитонов Я.П. 10% – проведение исследования в клинике, сбор данных.

Батурин В.А. 10% – научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Говорин Н.В., Васильева А.И. Влияние галоперидола и рисперидона на нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции у больных с острой шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии. 2011. 111 (3). 54-57.

2. Pollak T.A., Beck K., Irani S.R., Howes O.D., David A.S., McGuire P.K. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology*. 2016. 233. 1605-1621. DOI: 10.1007/s00213-015-4156-y
3. Baturin V., Baturina M., Mamtseva G.I., Boev O., Yarovitsky V., Grudina E.V. Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia. *Medical News of North Caucasus*. 2016.11(2). 176-178.
4. Батурина М.В., Бейер Э.В., Боев О.И. Влияние хронического введения нейролептиков на уровни нейроспецифических аутоантител в крови у крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. 15 (2). 243-246.
5. Батурина М.В., Бейер Э.В., Батурина В.А. Влияние хронического введения галоперидола и рисперидона на уровень аутоантител к дофамину и дофаминовым рецепторам у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021. 84 (7). 3-5. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-3-5
6. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A., Dergunova M.A., Baturin V.A., Grudina E.V. Influence of chronic administration of antiparkinson drugs on levels of serum autoantibodies to dopamine and NMDA receptors. *Medical News of North Caucasus*. 2022. 17(2). 178-182. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17043
7. Батурина М.В., Бейер Э.В., Журбин С.А., Филь А.А. Влияние хронического введения нейролептиков на содержание в крови белка S100 и уровень аутоантител к нему у крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. 15(4). 573-575. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15136
8. *Клиническая фармакология: Национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. М. ГЭОТАР-Медиа. 2014.*
9. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Селивёрстов Ю.А. Амантадин при болезни Гентингтона: pros and cons. *Нервные болезни*. 2019. 2. 25-31. DOI:10.24411/2226-0757-2019-12101
10. Майорова М.А., Петрова Н.Н., Чурилов Л.П. Шизофрения как аутоиммунное заболевание: гипотезы и факты. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*, 2018. 8(4). 62-76.
11. Калигин К.Ю., Спасов А.А., Муха О.Ю., Придворов Г.В., Липатов В.А. Фармакологические мишени и механизмы действия антипсихотических средств в рамках нейрохимической теории патогенеза шизофрении. *Российский физиологический журнал*. 2021. 107(8). 927-954. DOI: 10.31857/S0869813921080070
12. Andreassen O. A., Jorgensen H. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Progress in Neurobiology*. 2000. 61(5). 525-541. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00064-7](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00064-7)
13. Sacchi S., De Novellis V., Paolone G. Olanzapine, but not clozapine, increases glutamate release in the prefrontal cortex of freely moving mice by inhibiting D-aspartate oxidase activity. *Scientific Reports*. 2017. 10(7). 46288. <https://doi.org/10.1038/srep46288>
14. Бойко А.С. Окислительный стресс и глутаматергическая эксайтотоксичность в развитии лекарственно-индуцированной тардивной дискинезии. *Фундаментальные исследования*. 2014. 10(6). 1220-1226.
15. Бойко А.С., Пожидаев И.В., Черевко Н.А., Иванова С.А. Полиморфизмы гена NMDA-рецептора у больных шизофренией с тардивной дискинезией. *Фундаментальные исследования*. 2015. 1(2). 231-234.

References:

1. Govorin N.V., Vasil'eva A.I. The effect of haloperidol and risperidone on neuromarkers and indicators of endothelial dysfunction in patients with acute schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2011. 111(3). 54-57. in Russian.

2. Pollak T.A., Beck K., Irani S.R., Howes O.D., David A.S., McGuire P.K. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology*. 2016. 233. 1605-1621. DOI: 10.1007/s00213-015-4156-y
3. Baturin V., Baturina M., Mamtseva G.I., Boev O., Yarovitsky V., Grudina E.V. Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia. *Medical News of North Caucasus*. 2016.11(2). 176-178. in Russian.
4. Baturina M.V., Beyer E.V., Boev O.I. The effect of chronic administration of neuroleptics on the levels of neurospecific autoantibodies in the blood of rats. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020. 15(2). 243-246. in Russian.
5. Baturina M.V., Beyer E.V., Baturin V.A. The effect of chronic administration of haloperidol and risperidone on the level of autoantibodies to dopamine and dopamine receptors in rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2021. 84(7). 3-5. in Russian. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-3-5
6. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A., Dergunova M.A., Baturin V.A., Grudina E.V. Influence of chronic administration of antiparkinson drugs on levels of serum autoantibodies to dopamine and NMDA receptors. *Medical News of North Caucasus*. 2022. 17(2).178-182. in Russian. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17043
7. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A., Fil' A.A. The effect of chronic administration of neuroleptics on the blood content of S100 protein and the level of autoantibodies to it in rats. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020. 15(4). 573-575. in Russian. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15136
8. *Klinicheskaya farmakologiya: Natsional'noe rukovodstvo / pod red. Yu.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepakhina, V.I. Petrova. M. GEOTAR-Media. 2014. in Russian.*
9. Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Seliverstov Yu.A. Amantadine in Huntington's disease: pros and cons. *Nervnye bolezni*. 2019. 2. 25-31. in Russian. DOI:10.24411/2226-0757-2019-12101
10. Mayorova M.A., Petrova N.N., Churilov L.P. Schizophrenia as an autoimmune disease: hypotheses and facts. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*, 2018. 8(4). 62-76. in Russian.
11. Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Mukha O.Yu., Pridvorov G.V., Lipatov V.A. Pharmacological targets and mechanisms of action of antipsychotic agents in the framework of the neurochemical theory of the pathogenesis of schizophrenia. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*. 2021. 107(8). 927-954. in Russian. DOI: 10.31857/S0869813921080070
12. Andreassen O. A., Jorgensen H. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Progress in Neurobiology*. 2000. 61(5). 525-541. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00064-7](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00064-7)
13. Sacchi S., De Novellis V., Paolone G. Olanzapine, but not clozapine, increases glutamate release in the prefrontal cortex of freely moving mice by inhibiting D-aspartate oxidase activity. *Scientific Reports*. 2017. 10(7). 46288. <https://doi.org/10.1038/srep46288>
14. Boyko A.S. Oxidative stress and glutamatergic excitotoxicity in the development of drug-induced tardive dyskinesia. *Fundamental Research*. 2014. 10(6). 1220-1234. in Russian.
15. Boyko A.S., Pozhidaev I.V., Cherevko N.A., Ivanova S.A. Gene polymorphisms of the NMDA-receptor in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2015. 1(2). 231-234. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_17

УДК 616.36-004-085:616.155.34

Давыдова А.В., Дульский В.А.

ОТНОШЕНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

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

Цель исследования. Оценить функциональное состояние печени, индексы MELD, Чайлд-Пью, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) у больных циррозом печени в зависимости от исхода госпитализации; применить показатель ОНЛ в собственной клинической практике.

Материалы и методы. Обследованы 69 пациентов с диагнозом «Цирроз печени». Проведено стандартное обследование (общий и биохимический анализ крови, УЗИ, ФГДС), рассчитаны индексы Child-Pugh и MELD, индекс ОНЛ (путём деления абсолютного числа нейтрофилов на абсолютное число лимфоцитов) у каждого пациента.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода госпитализации: выжившие (47/68%) и умершие (22/32%). Группы не различались по полу и возрасту, по степени выраженности портальной гипертензии. В группе умерших закономерно отмечались более высокие индексы Child-Pugh [13 (12-13) vs 10 (8-11); $p < 0,0001$] и MELD [28 (25-34,5) vs 13 (9-18); $p < 0,0001$]. Индекс ОНЛ был также значимо выше в группе умерших больных циррозом печени: 12,8 (5,7-18,7) vs 2,6 (1,8-3,8) ($p < 0,0001$). Низкий ОНЛ (менее 1) одинаково часто встречался в группах выживших и умерших больных: 8,5% vs 4,6% ($p = 0,55$); от 1 до 6 чаще имел место в группе выживших: 80,9% vs 22,7% ($p < 0,0001$); более 6 – значимо чаще встречался в группе умерших больных: 72,7% vs 10,6% ($p < 0,0001$). Обнаружена положительная статистически значимая средней силы корреляционная связь между индексом ОНЛ и СРБ ($\rho = 0,67$; $p < 0,05$), ОНЛ и MELD ($\rho = 0,52$; $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, ОНЛ показал себя хорошим и доступным индикатором риска летального исхода заболевания у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в текущую госпитализацию. ОНЛ более 6 может использоваться в широкой клинической практике как предиктор неблагоприятного исхода в текущую госпитализацию у больных с циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, исходы госпитализации.

Davydova A.V., Dul'skiy V.A.

NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS DEPENDING ON THE OUTCOME OF HOSPITALIZATION

Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya street, Irkutsk, Russia, 664003

The aim of the research. Assess the functional state of the liver, MELD and Child-Pugh indices, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with liver cirrhosis, depending on the outcome of hospitalization; apply the NLR indicator in one's own clinical practice.

Materials and methods. 69 patients diagnosed with liver cirrhosis were examined. A standard examination was performed (CBC and biochemical blood tests, ultrasound, upper endoscopy), Child-Pugh and MELD indices, NLR index (by dividing the absolute number of neutrophils by the absolute number of lymphocytes) were calculated for each patient.

Results. Patients were divided into two groups depending on the outcome of hospitalization: survivors (47/68%) and dead (22/32%). The groups did not differ in sex and age, in the portal hypertension severity. Among dead patients higher Child-Pugh [13 (12-13) vs 10 (8-11); $p < 0.0001$] and MELD indices [28 (25-34.5) vs 13 (9-18); $p < 0.0001$] were naturally observed. The NLR index was also significantly higher among dead patients with liver cirrhosis: 12.8 (5.7-18.7) vs 2.6 (1.8-3.8) ($p < 0.0001$). Low NLR (less than 1) was equally common in both groups: 8.5% vs 4.6% ($p = 0.55$); from 1 to 6 more often occurred in the group of survivors: 80.9% vs 22.7% ($p < 0.0001$); more than 6 - significantly more common in the group of dead patients: 72.7% vs 10.6% ($p < 0.0001$). A positive statistically significant correlation was found between the NLR index and CRP ($\rho = 0.67$; $p < 0.05$), NLR and MELD ($\rho = 0.52$; $p < 0.05$).

Conclusion. Thus, NLR proved to be a good and accessible indicator of the risk of a lethal outcome among patients with decompensated liver cirrhosis during the current hospitalization. NLR more than 6 can be used

in wide clinical practice as a predictor of adverse outcome in the current hospitalization in patients with liver cirrhosis.

Key words: *liver cirrhosis, neutrophil-to-lymphocyte ratio, outcomes of hospitalization*

Цирроз печени (ЦП) представляет собой важную медико-социальную проблему вследствие неблагоприятного прогноза, высокой инвалидизации и смертности больных. По данным ВОЗ, на долю смертности от ЦП приходится до 1,8 % случаев в европейских странах, что составляет 170 000 человек в год. Смертность от ЦП любой этиологии наступает в результате декомпенсации печеночного процесса и развития осложнений. Немалый вклад в показатели смертности от цирроза печени вносят инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит на фоне асцита, инфекции мочевыделительной системы, пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия) [1]. Их частота составляет 25-30% среди госпитализированных пациентов с ЦП [2]. Развитие инфекционных осложнений у пациентов с ЦП ассоциировано с повышением смертности в течение месяца на 30% и в течение 12 месяцев – на 63% [1]. Существуют модели оценки степени выраженности и прогноза при ЦП (Child-Pugh, MELD и др.), но в этих моделях бактериальные инфекции, которые могут влиять на декомпенсацию ЦП и выживаемость пациентов, не учитываются [3, 4].

Доступным для ежедневной клинической практики показателем, обладающим прогностической ценностью при различных, в том числе воспалительных заболеваниях, является отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) [5]. Ранее была показана связь между ОНЛ и летальным исходом у пациентов с онкологическими заболеваниями, включая метастатическое поражение печени [6, 7, 8], с сердечной недостаточностью [9]. L. Chen и соавт., L. Lin и соавт. определили прогностическую ценность ОНЛ для краткосрочного, среднесрочного и долгосрочного прогноза пациентов с декомпенсированным ЦП и острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [10, 11]. Была изучена взаимосвязь между значением ОНЛ и краткосрочным жизненным прогнозом пациентов с сепсисом [12], у пациентов отделений интенсивной терапии, независимо от основного заболевания [13].

В. Д. Луныков и соавт. провели оценку пороговых значений ОНЛ как независимого фактора риска летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП и синдромом системного воспалительного ответа. По результатам проведенного ими многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением переменных было установлено, что единственным параметром, независимо ассоциированным с летальным исходом, было ОНЛ (ОР: 1,57 [95%ДИ 1,125-2,209]; $p = 0,008$) [14].

Во всех вышеприведенных исследованиях было показано, что чем выше ОНЛ, тем хуже прогноз заболевания. Пороговое значение ОНЛ, связанное с неблагоприятным прогнозом, разными исследователями определялось как значение выше 4, 5 или 6. В представленном исследовании мы определяли ОНЛ как низкий при его значении менее 1, средний – от 1 до 6, высокий – более 6 (в связи с тем, что доля больных с ОНЛ выше 4, 5 или 6 была одной и той же).

Цель исследования. Оценить функциональное состояние печени, прогностические индексы MELD, Чайлд-Пью и ОНЛ у больных циррозом печени в зависимости от исхода госпитализации; применить показатель ОНЛ в собственной клинической практике.

Материалы и методы. Проведены проспективное наблюдение и ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного 69 пациентов с диагнозом «Цирроз печени» (мужчин – 33/47,8%; женщин – 36/52,2%), находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «Иркутской областной орден «Знак Почета» клинической больницы» с диагнозом «Цирроз печени» в период с 2020 по 2022 гг.

Диагноз цирроза печени всем пациентам был установлен на основании принятых в клинической практике критериев. Выполнялись ОАК, в том числе с подсчетом абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, биохимический анализ крови в рамках 4 биохимических синдромов: цитолиза (билирубин, АЛТ, АСТ, железо сыворотки), холестаза (ГГТ, ЩФ, холестерин, билирубин), печеночно-клеточной недостаточности (альбумин, холестерин, холинэстераза, показатели коагулограммы) и иммунно-воспалительного синдрома (уровень лейкоцитов, СОЭ, СРБ). Наличие и степень портальной гипертензии

определяли с помощью УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, портальной гамма-сцинтиграфии печени. Определяли наличие и степень выраженности печеночной энцефалопатии по общепринятым методикам. Класс ЦП устанавливался по шкале Child-Pugh, тяжесть декомпенсации – по индексу MELD с помощью on-line калькуляторов (<https://medicalcalc.ru/>). Расчет индекса ОНЛ проводили делением абсолютного числа нейтрофилов на абсолютное число лимфоцитов у каждого больного.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью ППП Statistica 13.0. Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как полученные данные не подчинялись закону нормального распределения, использованы непараметрические методы обсчета. Применялись методы описательной статистики. Частотные показатели сравнивались методом χ^2 , количественные – методом Манна-Уитни. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Статистическую значимость различий признавали при значении $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала.

Полученные результаты. Всего в исследование были включены 69 больных с циррозами печени различной этиологии. Доминировал цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С – он был диагностирован у 26 человек (37,7%). ЦП в исходе хронического вирусного гепатита В и В+D имели по 3 человека (по 4,3%), алкогольной цирроз диагностирован у 18 человек (26,1%), аутоиммунный – у 1 человека (1,5%), токсический – у 2 человек (3%), цирроз печени в исходе стеатогепатита – у 1 человека (1,5%); смешанной этиологии – у 7 человек (10,1%), криптогенный – у 8 человек (11,5%).

Медиана возраста обследованных больных составила 57 (47-65) лет. По возрасту обследованные больные распределились следующим образом: 30-40 лет – 6 человек (9%), 41-50 лет – 18 человек (26%), 51-60 лет – 20 человек (29%), 61-74 года – 25 человек (36%). Таким образом, самую многочисленную группу составили лица старше 50 лет (65,2%).

В зависимости от исхода госпитализации были сформированы 2 группы пациентов: 1 – пациенты, умершие в клинике в течение госпитализации; 2 – пациенты, выписанные из клиники с улучшением (выжившие).

Группу выживших составили 47 больных [мужчин – 21/44,7%, медиана возраста 57 (48-63)]; группу умерших – 22 больных [мужчин – 12/54,6%, медиана возраста 54 (47-66)]. Сопоставляемые группы не различались по полу ($\chi^2=0,58$; $p=0,45$) и возрасту ($p=0,95$).

По степени выраженности портальной гипертензии группы также не различались. Так, по данным УЗИ, асцит 2-3 степени встречался одинаково часто у умерших и выживших больных: 72,7% vs 61,7% ($\chi^2=0,8$; $p=0,37$); площадь увеличенной селезенки также не различалась: 64 (39-74) см² vs 77,5 (50-99,5) см² ($p=0,12$). По данным ФГДС, степень выраженности варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) была сопоставима в группах умерших и выживших: ВРВП не обнаружены у 36,4% vs 25,5% ($p>0,05$); ВРВП 1 ст. – у 9,1% vs 14,9% ($p>0,05$); ВРВП 2 ст. – у 18,1% vs 25,5% ($p>0,05$); ВРВП 3 ст. – у 36,4% vs 34,1% ($p>0,05$). По данным портальной гамма-сцинтиграфии печени индекс порто-системного шунтирования на уровне ректальных вен был практически одинаков у умерших и выживших: 62,5% (25-100) vs 86,5% (63-94) соответственно ($p=0,785$).

Печеночная энцефалопатия чаще имела место в группе умерших: 77,3% vs 34% ($\chi^2=11,22$; $p=0,0008$). Это, в основном, была тяжелая энцефалопатия, 3-4 ст., которая была диагностирована у 40,9% умерших больных и лишь у 4,2% выживших ($\chi^2=15,02$; $p=0,0001$).

Группа умерших пациентов имела более продвинутую стадию заболевания. Так, в этой группе отмечались более высокие индексы Child-Pugh [13 (12-13) vs 10 (8-11); $p<0,0001$] и MELD [28 (25-34,5) vs 13 (9-18); $p<0,0001$]; был более выражен воспалительный синдром: лейкоциты $9,7 \times 10^9$ (6,3-13,8) vs $5,5 \times 10^9$ (3,8-8,3) ($p=0,003$); СОЭ 35 (33-38) vs 18 (12-30) мм/ч ($p=0,023$); СРБ 70,3 (59-157,9) vs 7,6 (5,1-38,7) мг/л ($p=0,023$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови, индексов Child-Pugh, MELD в обследованных группах, Ме (25й – 75й перцентили)

Показатель	Выжившие (n=47)	Умершие (n=22)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,53 (3,8-8,1)	9,72 (6,3-13,8)	0,003
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,14 (2,33-4,96)	8,44 (4,3-11,1)	0,0003
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2 (0,78-1,99)	0,7 (0,4-1,4)	0,003
СОЭ, мм/ч	18 (12-30)	35 (33-38)	0,023
Чайл-Пью, баллы	10 (8-11)	13 (12-13)	<0,0001
MELD, баллы	13 (9-18)	28 (25-34,5)	<0,0001

Среди умерших пациентов в большей степени была нарушена синтетическая функция печени. Уровень альбумина был значимо ниже [22,5 (19,9-27,9) vs 31 (24,5-39,0) г/л; $p=0,003$], гипокоагуляция выражена сильнее: МНО – 1,87 (1,62-2,5) vs 1,27 (1,18-1,5), $p<0,0001$; АЧТВ – 38,8 сек. (35,2-46,0) vs 32,9 сек. (28,9-39,3), $p=0,037$; ПТВ – 24,1 сек. (20,3-31,5) vs 16 сек. (14,9-18,0); $p<0,0001$; ПТИ – 35,1% (26,2-45,6) vs 64,3% (49,7-73,0); $p<0,0001$. Уровни фибриногена, холестерина и холинэстеразы не различались (табл. 2).

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови в обследованных группах, Ме (25й – 75й перцентили)

Показатель	Выжившие (n=47)	Умершие (n=22)	p
Билирубин, мкмоль/л	37,7 (17,3-83,8)	103,7 (73,5-254,2)	<0,0001
АЛТ, МЕ/л	33,7 (23,2-61,0)	46,3 (21,8-73,0)	0,42
АСТ, МЕ/л	49,7 (31-104)	73,3 (48,5-208,9)	0,043
ГГТ, МЕ/л	78,5 (35,5-199)	93,3 (41,8-203)	0,606
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	131 (98-213)	146,5 (109,5-207,5)	0,388
Холестерин, ммоль/л	3,6 (3,2-4,6)	3,8 (2,6-4,05)	0,779
Альбумин, г/л	31 (24,5-39)	22,5 (19,89-27,9)	0,003
МНО	1,27 (1,18-1,5)	1,87 (1,62-2,52)	<0,0001
АПТВ, с	33 (28,9-39,3)	38,8 (35,2-46)	0,037
ПТВ, с	16 (14,9-18)	24,1 (20,3-31,5)	<0,0001
ПТИ, %	64,3 (49,7-73)	35 (26,2-45,6)	<0,0001
Фибриноген, г/л	2,1 (1,5-2,7)	2,3 (1,6-4,0)	0,394
Холинэстераза, МЕ/л	2689 (1648-5944)	1349 (1166-1747)	0,074
СРБ, мг/л	7,6 (5,1-38,7)	70,3 (59-157,9)	0,023

Цитолиз был слабо выражен в обеих группах, хотя наблюдалась характерная для стадии цирроза билирубин-трансаминазная диссоциация, выраженная сильнее в группе умерших: АЛТ и АСТ у большинства больных не превышали 1,5-2 верхних границ нормы (ВГН), билирубин был повышен сильнее (5-12 ВГН), причем значимо больше у умерших больных [103,7 (73,5-254,2) мкмоль/л vs 37,7 (17,3-83,8) мкмоль/л; $p<0,0001$]. Выраженность холестаза у умерших и выживших не различалась: ГГТ – 93,4 (41,9-203) МЕ/л vs 78,5 (35,5-199) МЕ/л; $p=0,606$; ЩФ – 146,5 МЕ/л (109,5-207,6) vs 131 (98-213) МЕ/л; $p=0,388$ (табл. 2).

Для оценки краткосрочного (3-месячного) прогноза жизни пациентов с циррозом печени при поступлении традиционно используется шкала MELD (от англ. Model for End Stage Liver Disease). При количестве баллов менее 20 вероятность летального исхода в течение ближайших 3 месяцев составляет 27%, а при количестве более 20 – 76% [15]. По данным A. Floden, неблагоприятный жизненный прогноз пациентов ассоциирован со значением MELD более 18 [4]. Чувствительность модели составляет 77%, специфичность – 79%, позитивный прогностический уровень – 63%, негативный – 88%.

Индекс MELD у обследованных пациентов рассчитывался с помощью on-line калькулятора <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/MELD-ru.htm>

Таблица 3

Значения индекса MELD у обследованных больных

Значение MELD	Выжившие (n=47)	Умершие (n=22)	χ^2	p
Менее 9	14 (29,8%)	-	-	-
10-19	25 (53,2%)	2 (9,0%)	12,24	0,0005
20-29	7 (14,9%)	10 (45,5%)	7,54	0,006
30-39	-	6 (27,3%)	-	-
Более 40	1 (2,1%)	4 (18,2%)	3,63	0,57

Таким образом, большинство (39 больных, или 83%) выживших больных на момент госпитализации имели индекс MELD менее 20, и, соответственно, благоприятный прогноз для 3-месячной выживаемости. Высокий риск летального исхода имел только 1 больной, у него цирроз печени был декомпенсирован и находился в терминальной стадии. Напротив, у умерших больных подавляющее большинство пациентов уже при поступлении имели неблагоприятный прогноз для 3-месячной выживаемости – индекс MELD более 20 имел место у 20 из 22 больных (91%) (табл. 3).

Как уже было сказано, кроме индекса MELD, прогностическую ценность при различных заболеваниях показал и индекс ОНЛ.

Для подсчёта индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) у всех включенных больных были определены эти показатели в абсолютных значениях. В группе умерших обнаружены более высокие уровни нейтрофилов [$8,44 \times 10^9/\text{л}$ (4,3-11,1) vs $3,14 \times 10^9/\text{л}$ (2,33-4,96); $p=0,0003$] и более низкие – лимфоцитов [$0,7 \times 10^9/\text{л}$ (0,4-1,4) vs $1,2 \times 10^9/\text{л}$ (0,78-1,99); $p=0,003$] (табл. 1). Индекс ОНЛ был значимо выше в группе умерших больных циррозом печени: 12,8 (5,7-18,7) vs 2,6 (1,8-3,8) ($p<0,0001$).

Анализ частоты встречаемости ОНЛ менее 1, ОНЛ от 1 до 6 и ОНЛ более 6 в группах выживших и умерших больных дал следующие результаты. Низкий ОНЛ (менее 1) одинаково часто встречался в обеих группах: 8,5% vs 4,6% ($\chi^2=0,35$; $p=0,55$). Индекс ОНЛ от 1 до 6 чаще имел место в группе выживших: 80,9% vs 22,7% ($\chi^2=21,56$; $p<0,0001$). Значения ОНЛ более 6, напротив, значимо чаще встречались в группе умерших больных: 72,7% vs 10,6% ($\chi^2=27,29$; $p<0,0001$) (табл. 4).

Таблица 4

Индекс ОНЛ в обследованных группах

ОНЛ	Выжившие (n=47)	Умершие (n=22)	χ^2	p
Менее 1	4 (8,5%)	1 (4,6%)	0,35	0,55
От 1 до 6	38 (80,9%)	5 (22,7%)	21,56	$p<0,0001$
Более 6	5 (10,6%)	16 (72,7%)	27,29	$p<0,0001$

Обнаружена положительная статистически значимая средней силы корреляционная связь между индексом ОНЛ и СРБ ($\rho=0,67$; $p<0,05$), ОНЛ и MELD ($\rho=0,52$; $p<0,05$), что косвенно подтверждает его роль как индикатора системного воспалительного ответа и тяжести поражения печени у больных с циррозом.

Таким образом, ОНЛ показал себя хорошим и доступным индикатором риска летального исхода заболевания у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в текущую госпитализацию. Низкий ОНЛ (менее 1) одинаково часто встречался в группах выживших и умерших больных: 8,5% vs 4,6% ($\chi^2=0,35$; $p=0,55$). Индекс ОНЛ от 1 до 6 чаще имел место в группе выживших: 80,9% vs 22,7% ($\chi^2=21,56$; $p<0,0001$). Значения ОНЛ более 6, напротив, значимо чаще встречались в группе умерших больных: 72,7% vs 10,6% ($\chi^2=27,29$; $p<0,0001$). Обнаружена положительная статистически значимая средней силы корреляционная связь между индексом ОНЛ и СРБ ($\rho=0,67$; $p<0,05$), ОНЛ и MELD ($\rho=0,52$; $p<0,05$). ОНЛ более

б может использоваться в широкой клинической практике как предиктор неблагоприятного исхода в текущую госпитализацию у больных с циррозом печени.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов:

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Давыдова А.В. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи)

Дульский В.А. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. 31(6). 56-102. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
2. Масленников Р.В., Дрига А.А., Ивашкин К.В., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Арсланян М.Г., Мусина Н.Б., Березина Е.Н., Ивашкин В.Т. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. 27(3). 45-56. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56
3. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. World J Hepatol. 2015. 7(16). 1974-81. doi: 10.4254/wjh.v7.i16.1974.
4. Folden A. Calculation and comparison of the model for end-stage liver disease (MELD) score in patients accepted for the liver transplantation in 1999 and 2004. Transplant Proc 2007. 39. 385-386. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.01.013.
5. Russell C.D., Parajuli A., Gale H.J., et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. J Infect. 2019 May. 78(5). 339-348. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.006.
6. Absenger G., Szkandera J., Pichler M. et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. British Journal of Cancer. 2013. 109(2). 395–400. doi: 10.1038/bjc.2013.346.
7. Gemenetzi G., Bagante F., Griffin J.F., et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio is a Predictive Marker for Invasive Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. Ann Surg. 2017 Aug. 266(2). 339-345. doi: 10.1097/SLA.0000000000001988.
8. Shi M., Zhao W., Zhou F., et al. Neutrophil or platelet-to-lymphocyte ratios in blood are associated with poor prognosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. Transl Lung Cancer Res. 2020 Feb. 9(1). 45-54. doi: 10.21037/tlcr.2020.01.17.
9. Bhat T., Teli S., Rijal J. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2013. 11(1). 55-9. doi: 10.1586/erc.12.159.
10. Chen L., Lou Y., Chen Y., Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. International Journal of Clinical Practice. 2014. 68(8). 1034-40. doi: 10.1111/ijcp.12408.
11. Lin L., Yang F., Wang Y. et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. Int Immunopharmacol. 2018. 56(3). 58-64. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.007.

12. Hwang S.Y., Shin T.G., Jo I.J., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med.* 2017 Feb. 35(2). 234-239. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.055.
13. Wu X, Luo Q, Su Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database. *BMJ Open* 2021. 11. e053548. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053548.
14. Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., и др. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2019. 29(1). 47-61. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
15. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001. 33(2). 464-470. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.

References:

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021. 31(6). 56-102. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102. in Russian.
2. Maslennikov R.V., Driga A.A., Ivashkin K.V., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Arslanyan M.G., Musina N.B., Berezina Y.N., Ivashkin V.T. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017. 27(3)/ 45-56. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56. in Russian.
3. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol.* 2015. 7(16). 1974-81. doi: 10.4254/wjh.v7.i16.1974.
4. Folden A. Calculation and comparison of the model for end-stage liver disease (MELD) score in patients accepted for the liver transplantation in 1999 and 2004. *Transplant Proc* 2007. 39. 385-386. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.01.013.
5. Russell C.D., Parajuli A., Gale H.J., et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019 May. 78(5). 339-348. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.006.
6. Absenger G., Szkandera J., Pichler M. et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2013. 109(2). 395-400. doi: 10.1038/bjc.2013.346.
7. Gemenetzi G., Bagante F., Griffin J.F., et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio is a Predictive Marker for Invasive Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg.* 2017 Aug. 266(2). 339-345. doi: 10.1097/SLA.0000000000001988.
8. Shi M., Zhao W., Zhou F., et al. Neutrophil or platelet-to-lymphocyte ratios in blood are associated with poor prognosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020 Feb. 9(1). 45-54. doi: 10.21037/tlcr.2020.01.17.
9. Bhat T., Teli S., Rijal J. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2013. 11(1). 55-9. doi: 10.1586/erc.12.159.
10. Chen L., Lou Y., Chen Y., Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *International Journal of Clinical Practice.* 2014. 68(8). 1034-40. doi: 10.1111/ijcp.12408.
11. Lin L., Yang F., Wang Y. et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol.* 2018. 56(3). 58-64. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.007.

12. Hwang S.Y., Shin T.G., Jo I.J., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med.* 2017 Feb. 35(2). 234-239. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.055.
13. Wu X, Luo Q, Su Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database. *BMJ Open* 2021. 11. e053548. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053548.
14. Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., Mendez A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., Ivashkin V.T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019. 29(1). 47-61. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61. in Russian.
15. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001. 33(2). 464-470. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_25

УДК 611.018.26-073.43:572.5-055.1

¹Деревцова С.Н., ¹Романенко А.А., ²Колтунов В.М., ¹Медведева Н.Н.**КАЛИПЕРОМЕТРИЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В ИЗУЧЕНИИ ПОДКОЖНОЙ ОСНОВЫ У ДЕВУШЕК РАЗЛИЧНЫХ МОРФОТИПОВ**¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1);²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Дедегатская, д. 20, стр. 1

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа калиперометрических и ультразвуковых методов исследования в изучении подкожной основы девушек различных морфотипов.

Материалы и методы. В исследовании участвовали девушки-студентки (214 человек) Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Всем обследованным проведено антропометрическое измерение. Обследуемые девушки распределены по группам с учетом индекса полового диморфизма J.M. Tanner на андроморфный, мезоморфный и гинекоморфный морфотипы. Методами калиперометрии и УЗИ определена толщина гиподермы на 8 участках тела. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы SPSS 22.0 с использованием критерия Краскелла-Уоллиса, коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Среди обследованных наибольшую группу (67,3%) составили девушки мезоморфного морфотипа, лица гинекоморфного и андроморфного типов телосложения встречались в четыре раза реже (17,3% и 15,4% соответственно). Девушки андроморфного типа телосложения оказались высокорослыми, с наибольшей массой тела. У них при калиперометрии и УЗИ диагностики выявлены высокие значения толщины подкожной основы на плече спереди, спине и над грудной мышцей. Представительницы гинекоморфного типа телосложения характеризовались меньшей массой тела; толщина кожно-жировых складок на аналогичных участках тела имела наименьшие величины в сравнении с представительницами андроморфного морфотипа. Промежуточные величины данных показателей имели девушки мезоморфного типа телосложения при использовании двух вышеуказанных методов исследования.

Заключение. Независимо от типа телосложения обследованные девушки имели гиноидный тип жиротложения. При этом девушки с андроморфией характеризовались как наибольшими величинами габаритных и поперечных размеров тела, так и наибольшей величиной толщины кожно-жировых складок и гиподермы в области туловища и конечностей. Последнее позволяет выделить представительниц андроморфного морфотипа в группу риска по развитию ожирения и других социально значимых заболеваний. Между значениями показателей, полученными методами калиперометрии и УЗИ, в подавляющем большинстве случаев были установлены средние и сильные по силе корреляционные связи (от 0,4 до 0,7), что предполагает использовать УЗИ как объективный метод определения толщины подкожной основы у лиц юношеского возраста различных типов телосложения.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, калиперометрия, подкожная основа, юношеский возраст, морфотипы.

¹Derevtsova S.N., ¹Romanenko A.A., ²Koltunov V.M., ¹Medvedeva N.N.**SKINFOLD MEASUREMENT AND ULTRASONOGRAPHY OF THE SUBCUTANEOUS TISSUE IN THE ADOLESCENT FEMALES OF VARIOUS MORPHOTYPES**¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022;²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya str., building 1, Moscow, 127473

The aim of the research. The comparative analysis of the skinfold measurement and ultrasonography of the subcutaneous tissue in the adolescent females of the andromorphic, mesomorphic and gynecomorphic body types.

Materials and methods. The study comprised of 214 participants, they were female students of Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. The participants were estimated by anthropometry. The females were divided into 3 groups (andromorphic, mesomorphic and gynecomorphic morphotypes) by the J.M. Tanner's index of sexual dimorphism. The subcutaneous tissue thickness of the 8 human body regions was measured by the skinfold measurement and ultrasound diagnostics. The research data was analyzed by SPSS v. 22.0. The data was non-parametric and analyzed by the Kruskal–Wallis test and Spearman's rank correlation coefficient.

Results. The largest group of the females was the mesomorphic morphotype (67.3%), participants of the gynecomorphic and andromorphic body types were found four times less (17.3% and 15.4%, respectively). The andromorphic body type females had larger height and weight. Results of the skinfold measurement and ultrasound diagnostics shown larger thickness of the subcutaneous adipose tissue of the anterior surface of the arm, back and above the pectoralis major. Females of the gynecomorphic body type had smaller sizes of the skinfold then andromorphic ones. The mesomorphic females had intermediate sizes of the skinfold between andromorphic and gynecomorphic body types.

Conclusion. All of the examined females had gynoid fat distribution. The andromorphic females had larger the total and transverse dimensions of the body, their sizes of the skinfolds of the trunk and limbs were bigger too. The latter can be responsible for development of obesity and other diseases. Between dates of the skinfold measurement and ultrasonography of the subcutaneous tissue in the adolescent females were established Spearman's rank correlation coefficient meaning from 0.4 to 0.7, which suggests using ultrasonography measurement as an objective method for determining the thickness of the subcutaneous tissue in the adolescent females of various morphotypes.

Key words: ultrasonography, skinfold measurement, subcutaneous tissue, adolescent female, morphotypes.

Одной из важнейших задач государственного уровня является решение вопросов охраны здоровья населения. Молодые люди юношеского возраста представляют ту часть населения, которая оказывает активное влияние на социально-экономическое развитие страны [1]. Важное место в решении задач здравоохранения занимает профилактика заболеваемости и сохранение здоровья у молодежи [2]. Однако в последние годы исследователями отмечается ухудшение состояния здоровья в студенческой среде из-за вредных привычек, неправильного питания, недостаточной физической подготовленности молодого поколения [3, 4].

Для оценки уровня физического здоровья молодых людей определяют состав тела, подробно изучая жировую ткань [5, 6]. Количество жировой ткани и ее толщину чаще измеряют простым доступным методом исследования – калиперометрическим способом [7, 8]. Новые возможности в изучении жировой ткани внесли современные высокоразрешающие диагностические технологии. Применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволило разделить жировую ткань на висцеральную (ВЖТ) и подкожную (ПЖТ) и подтвердить взаимосвязь между ВЖТ и многими соматическими заболеваниями. Однако в силу лучевой нагрузки (КТ) и большой продолжительности исследования (МРТ) данные методы не могут применяться в качестве методов скринингового исследования. В связи с этим в последнее десятилетие интерес ученых был направлен на изучение возможности применения ультразвукового метода в изучении жировой ткани [9, 10].

Количество жировой ткани в организме определяется многими факторами, среди которых важнейшие – это пол и возраст. Как возрастные, так и половые особенности количества и топографии подкожного жира изучены хорошо. Однако в последние два десятилетия исследователям в области конституциональной антропологии часто приходится сталкиваться с феноменом инверсии типа телосложения, когда телосложение женского организма приобретает мужские черты и наоборот. Инверсия типа телосложения характеризуется не только изменением соотношений ширины плеч и таза, но и перераспределением компонентного состава тела.

Цель работы: выявление особенностей распределения жирового слоя подкожной основы у девушек различных типов телосложения методами калиперометрии и ультразвукового исследования.

Материалы и методы исследования. В обследовании добровольно приняли участие 214 представительниц юношеского возраста (16-20 лет), обучающихся на первом и втором курсах Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.

Войно-Ясенецкого. Средний возраст обследуемых составил $18,63 \pm 0,92$ лет. После получения письменного согласия девушкам проведена антропометрия. Измерение проведено по общепринятой методике В.В. Бунака [11]. Определены габаритные размеры (длина и масса тела), поперечные размеры тела (ширина плеч и таза). Тип телосложения девушек определен с помощью индекса полового диморфизма (ИПД) (J.M. Tanner) по формуле: $(ИПД) = 3 \times \text{ширина плеч (см)} - \text{ширина таза (см)}$. Гинекоморфный тип – величина ИПД у женщин (в нашем случае у представительниц юношеского возраста) менее 73,1; от 73,1 до 82,1 – мезоморфный тип; величина ИПД, превышающая 82,1, характерна для женщин андроморфного типа телосложения [12].

Обследованным девушкам проведено измерение толщины кожно-жировых складок с помощью калипера в 8 областях тела: плечо спереди, предплечье, плечо сзади, спина, над грудной мышцей, живот, бедро и голень. Визуализацию жирового слоя подкожной основы и последующее измерение его толщины проводили на аналогичных участках тела стационарным аппаратом УЗИ SonoScape S40Pro.

Эхографическая картина жирового слоя представлена гипоехогенной полосой с соединительнотканными перегородками усиленной эхогенности [13].

Статистический анализ проведен с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0. Полученные результаты исследования отличались от нормального распределения и были представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Статистическая значимость различий между количественными показателями определена с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Степень сопряженности между признаками оценивалась методом корреляционного анализа Спирмена [14]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. По индексу полового диморфизма наибольшую группу (67,3%) составили девушки мезоморфного типа телосложения, лица гинекоморфного типа телосложения встречались в четыре раза реже – 17,3%, крайняя степень инверсии типа телосложения в виде андроморфии у девушек регистрировалась статистически значимо реже (15,4%).

Девушки андроморфного типа телосложения статистически значимо характеризовались большей величиной длины тела (167,00 [162,00; 170,50] см), массы тела (60,00 [55,00; 65,00] кг) и наибольшей шириной плеч – (37,00 [36,45; 37,75]). Представительницы гинекоморфного типа телосложения имели меньшую массу тела 53,80 [48,90; 60,60] кг и меньшую ширину плеч (32,20 [32,00; 33,00] см). Многочисленные представительницы мезоморфного типа телосложения имели промежуточные величины аналогичных показателей.

С помощью калиперометрии установлено, что у всех обследованных девушек (независимо от их типа телосложения) статистически значимо наибольшая толщина кожно-жировых складок определялась на животе и бедре, что является типичным для женщин и характеризуется как гиноидный тип распределения жира (табл. 1).

Таблица 1

Габаритные размеры, поперечные размеры тела и толщина кожно-жировых складок у девушек различных типов телосложения (калиперометрия)

Типы телосложения по J.M. Tanner			Уровень значимости, p
Андроморфный, n ₁ =33, Me[Q ₁ ; Q ₃]	Мезоморфный, n ₂ =144, Me[Q ₁ ; Q ₃]	Гинекоморфный, n ₃ =37, Me[Q ₁ ; Q ₃]	
Показатели:			
длина тела, см			
167,00 [162,00; 174,50]	164,75 [160,00; 169,00]	166,50 [170,00; 180,50]	p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ <0,01, p ₂₋₃ <0,01
масса тела, кг			
60,00 [55,00; 65,00]	54,50 [49,90; 60,65]	53,80 [48,90; 60,60]	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,015
ширина плеч, см			
37,00 [36,45; 37,75]	33,15 [35,60; 39,20]	32,20 [32,00; 33,00]	p _{1-2,1-3,2-3} <0,001

ширина таза, см			
27,00 [24,65; 27,95]	26,00 [25,00; 27,20]	26,13 [25,60; 34,45]	$p_{1-2}=0,019; p_{1-3}=0,024;$ $p_{2-3}=0,37$
Кожно-жировые складки:			
плеча спереди, мм			
11,25 [7,75; 12,10]	8,85 [6,33; 12,00]	7,80 [5,45; 13,80]	$p_{1-2}<0,001; p_{1-3}<0,001;$ $p_{2-3}=0,842$
предплечья, мм			
10,13 [8,75; 11,00]	9,00 [7,00; 10,88]	8,80 [7,35; 10,65]	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=0,062;$ $p_{2-3}=0,347$
плеча сзади, мм			
17,68 [12,60; 19,50]	15,60 [13,36; 17,48]	15,00 [13,50; 17,40]	$p_{1-2}=0,081; p_{1-3}=0,138;$ $p_{2-3}=1,0$
спины, мм			
19,35 [14,00; 21,50]	16,50 [12,13; 18,28]	15,00 [11,60; 17,50]	$p_{1-2}=0,012; p_{1-3}=0,025;$ $p_{2-3}=1,0$
над грудной мышцей, мм			
12,00 [8,30; 15,00]	10,00 [7,85; 12,48]	8,20 [7,40; 11,60]	$p_{1-2}=0,233; p_{1-3}=0,016;$ $p_{2-3}=0,07$
живота, мм, мм			
23,25 [17,50; 29,35]	21,75 [18,25; 26,50]	19,00 [16,50; 24,20]	$p_{1-2}=1,0; p_{1-3}=0,035;$ $p_{2-3}=0,102$
бедра, мм			
27,38 [25,75; 35,50]	24,25 [21,13; 28,00]	23,00 [21,75; 29,00]	$p_{1-2}=0,007; p_{1-3}=0,009;$ $p_{2-3}=0,084$
голени, мм			
21,00 [16,70; 28,00]	19,00 [15,30; 22,10]	17,00 [14,00; 20,00]	$p_{1-2}=0,259; p_{1-3}=0,008;$ $p_{2-3}<0,001$

Представительницы андроморфного типа телосложения обладали статистически значимо высокими значениями складок на плече спереди, спине, над грудной мышцей и голени. У девушек гинекоморфного типа телосложения толщина кожно-жировых складок на аналогичных участках тела имела наименьшие величины в сравнении с представительницами андроморфного типа.

По результатам ультразвукового исследования выявлено, что независимо от типа телосложения, у девушек наибольшая толщина гиподермы регистрировалась на передней брюшной стенке (животе) и бедре (табл.2).

Таблица 2

Толщина жирового слоя подкожной основы (гиподермы) у девушек различных типов телосложения (по данным ультразвукового исследования).

Типы телосложения по J.M. Tanner			Уровень значимости, p
Андроморфный, $n_1=33, Me[Q_1; Q_3]$	Мезоморфный, $n_2=144, Me[Q_1; Q_3]$	Гинекоморфный, $n_3=37, Me[Q_1; Q_3]$	
Толщина гиподермы, в см			
плеча спереди, см			
0,56 [0,40; 0,77]	0,48 [0,37; 0,68]	0,42 [0,38; 0,58]	$p_{1-2}=0,842; p_{1-3}=0,048;$ $p_{2-3}=0,049$
предплечья, см			
0,43 [0,35; 0,54]	0,42 [0,33; 0,56]	0,42 [0,31; 0,50]	$p_{1-2}=0,347; p_{1-3}=0,62; p_{2-3}=1,0$

плеча сзади, см			
0,76 [0,55; 0,93]	0,60 [0,53; 0,85]	0,57 [0,50; 0,72]	$p_{1-2}=0,015$; $p_{1-3}=0,006$; $p_{2-3}=0,138$
спины, см			
0,97 [0,69; 1,27]	0,68 [0,58; 1,02]	0,68 [0,56; 0,90]	$p_{1-2}=0,12$; $p_{1-3}=0,045$; $p_{2-3}=1,0$
над грудной мышцей, см			
0,67 [0,39; 1,03]	0,62 [0,40; 0,97]	0,57 [0,34; 0,85]	$p_{1-2}=0,17$; $p_{1-3}=0,016$; $p_{2-3}=0,233$
передняя брюшная стена, см			
1,38 [0,98; 1,83]	1,26 [0,87; 1,79]	1,10 [0,82; 1,62]	$p_{1-2}=0,102$; $p_{1-3}=0,035$; $p_{2-3}=1,0$
бедра, см			
1,28 [0,98; 1,56]	1,22 [0,96; 1,43]	1,06 [0,88; 1,32]	$p_{1-2}=0,084$; $p_{1-3}=0,039$; $p_{2-3}=0,07$
голеней, см			
0,96 [0,78; 1,16]	0,86 [0,72; 1,06]	0,74 [0,68; 0,91]	$p_{1-2}=0,259$; $p_{1-3}=0,08$; $p_{2-3}=0,125$

У девушек андроморфного типа телосложения наибольшая толщина жирового слоя подкожной основы зарегистрирована на туловище и верхней конечности, как и при калиперометрии (над грудной мышцей и спине, на плече спереди) (табл. 2, рис.1).

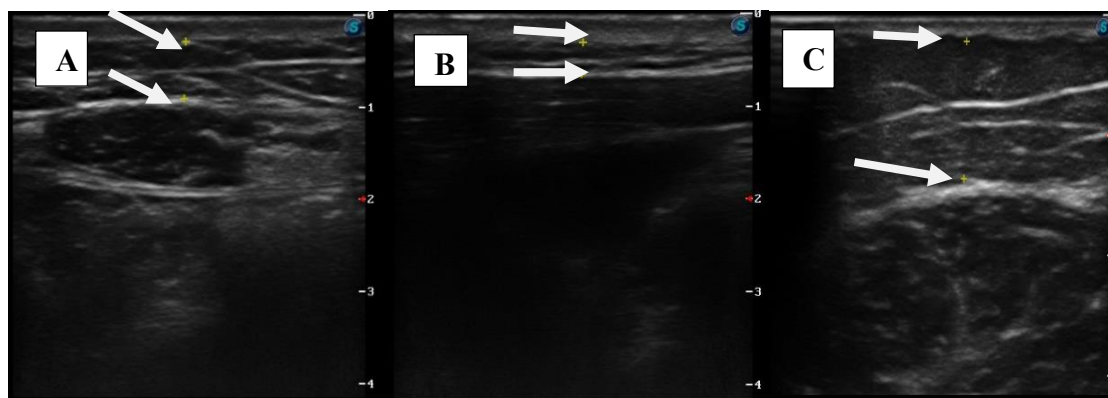


Рис. 1. Эхограмма жирового слоя подкожной основы:
А – над грудной мышцей; В – плечо спереди; С – спина.

Коэффициент корреляции Спирмена как мера линейной связи между случайными величинами (в нашем случае – между показателями, полученными методами калиперометрии и ультразвукового исследования), показал, что в подавляющем большинстве случаев были установлены средние и сильные по силе корреляционные связи (от 0,4 до 0,7) (рис. 2).

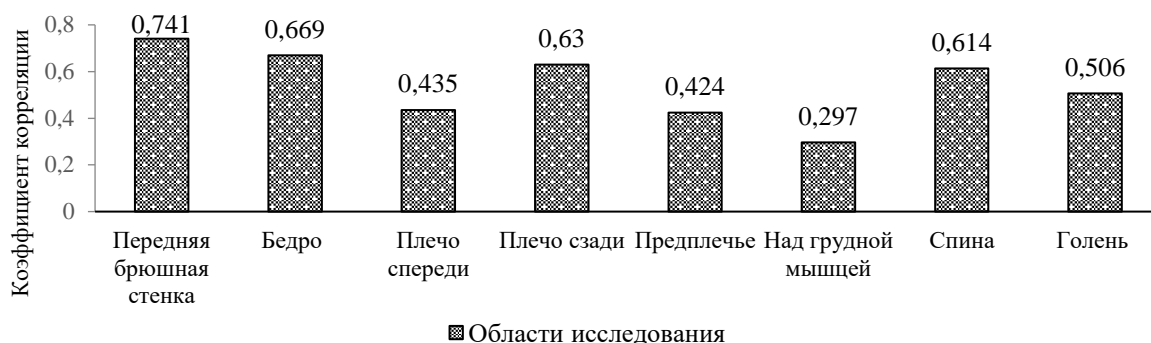


Рис. 2. Значения коэффициента корреляции Спирмена между показателями, полученными методами калиперометрии и ультразвукового исследования ($p < 0,05$)

Заключение. Таким образом, сравнительный анализ калиперометрических и ультразвуковых методов исследования в изучении подкожной основы выявил ряд особенностей.

Толщина кожно-жировых складок и гиподермы является дополнительным признаком, отражающим особенности физического статуса девушек различных типов телосложения. Феномен «инверсия типа телосложения», когда телосложение женского организма приобретает мужские черты, характеризуется не только изменением соотношений поперечных размеров тела (ширины плеч и таза), но и перераспределением жирового слоя подкожной основы, чему и было посвящено данное исследование.

Представительницы андроморфного типа телосложения характеризуются наибольшей толщиной подкожной основы практически во всех изучаемых областях тела. Обращает на себя внимание тот факт, что выявленные особенности топографии жировотложения в организме обследуемых девушек, и особенно количество жировой ткани (об этом свидетельствуют величины кожно-жировых складок и толщина гиподермы) – всё это позволяет выделить представительниц андроморфного типа телосложения в группу риска по развитию ожирения и других социально значимых заболеваний.

Применение разных способов оценки толщины подкожно-жирового слоя открывает широкие возможности выбора методик, взаимозаменяющих или дополняющих друг друга (калиперометрия и УЗИ), так как показатели идентичны и их значения имеют корреляционные связи средней и сильной силы ($p < 0,05$).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов:

Конфликт интересов отсутствует. Работа выполнена в рамках государственного задания на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ.

Вклад авторов:

Деревцова С.Н. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

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

Колтунов В.М. – 20% (информированное согласие на обследование, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи)

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

Список литературы:

1. Деревцова С.Н., Медведева Н.Н. Половой диморфизм подкожной основы у представителей юношеского возраста. Сибирское медицинское обозрение. 2021. 131(5). 80-87. doi: 10.20333/25000136-2021-5-80-87.
2. Деревцова С.Н., Романенко А.А., Коленчукова О.А., Степанова Л.В., Николаев В.Г., Синдеева Л.В., Кратасюк В.А., Медведева Н.Н. Показатели хемо- и биолюминесцентных тестов жидкостей в оценке физического здоровья человека. Клиническая лабораторная диагностика. 2020. 65(9). 541-546. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-541-546.
3. Теппер Е.А., Таранушенко Т.Е., Наркевич А.Н. Заболеваемость школьников и эффективность диспансерного наблюдения на различных этапах обучения. Сибирское медицинское обозрение. 2021. 130(4). 73-79. doi: 10.20333/25000136-2021-4-73-79.
4. Горбунова Е.А., Караханян А.Р., Янкина Я.А., Медведева Н.Н., Зуков Р.А. Антропометрические и биоимпедансометрические показатели как диагностические предикторы у пациентов с раком желудка. Морфологические ведомости. 2021. 28(4). 18-24. doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(4):473.
5. Руднев С.Г., Анисимова А.В., Синдеева Л.В., Задорожная Л.В., Лукина С.С., Малахина А.В., Вашура А.Ю., Цейтлин Г.Я., Година Е.З. Методические вопросы изучения вариаций подкожного жира: сравнение различных типов калиперов. Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2017. 3. 4-26.
6. Gorgey A.S., Ennasr A.N., Farkas G.J., Gater D.R. Anthropometric Prediction of Visceral Adiposity in Persons With Spinal Cord Injury. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2021. 27(1.). 23-35. doi: 10.46292/sci20-00055.
7. Коледаева Е.В., Петров С.Б., Потехина С.В., Харинова Д.В., Обухов И.П. Гендерные особенности антропометрических параметров у студентов медиков разных соматотипов. Вятский медицинский вестник. 2021. 2 (70). 39-42. doi:10.24412/2220-2021-3-39-42.
8. Максинева Д.В., Фролова Е.А., Карпова Н.В. Конституциональные особенности жирового компонента массы тела у студенток медицинского института г. Тамбова. The Scientific Heritage. 2022. 82-2 (82). 38-41. doi: 10.24412/9215-0365-2022-82-2-38-41.
9. Gold M.H., Coleman W.P., Coleman W., Weiss R. A randomized, controlled multicenter study evaluating focused ultrasound treatment for fat reduction in the flanks. Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2019. 21(1). 44-48. doi: 10.1080 / 14764172.2018.1444778.
10. Деревцова С.Н., Романенко А.А., Ефремова В.П., Евдокимова Е.Ю., Синдеева Л.В., Никель В.В., Горбунов Н.С., Медведева Н.Н. Калиперометрия и ультразвуковое исследование в изучении подкожной основы у юношей. Вестник новых медицинских технологий. 2020. 27(3). 69-73. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16647.
11. Бунак В.В., Нестурх М.Ф., Рогинский Я.Я. Антропология: краткий курс. М.: Учпедгиз, 1941. 376 с.
12. Tanner J. M. Current advances in the study of physique photogrammetric anthropometry and an androgyny scale Lancet. 1951. Mar 10;1(6654):574-9. doi: 10.1016/s0140-6736(51)92260-x.
13. Wilkerson E.C., Bloom B.S., Goldberg D.J. Clinical study to evaluate the performance of a noninvasive focused ultrasound device for thigh fat and circumference reduction compared to control. Journal of Cosmetic Dermatology. 2018. 17(2). 157-161. doi: 10.1111/jocd.12480.
14. Наследов А.Д. SPSS 19: Профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011. 400 с.

References:

1. Derevtsova S.N., Medvedeva N.N. Sexual dimorphism of subcutaneous tissue in adolescents. Siberian Medical Review. 2021. 5. 80-87. doi: 10.20333/25000136-2021-5-80-87. in Russian.
2. Medvedeva N.N., Nikolaev V.G., Derevtsova S.N., Sindeeva L.V., Romanenko A.A., Petrova M.M., Schneider N.A., Shulmin A.V. Evaluation of somatoneuropsychological human health. Siberian Medical Review. 2016. 3. 73-80. doi:10.20333/25000136-2016-3-73-80. in Russian.

3. Tepper E.A., Taranushenko T.E., Narkevich A.N. Incidence in school students and the efficacy of regular medical checkup at different stages of study. *Siberian Medical Review*. 2021. 4. 73-79. doi: 10.20333/25000136-2021-4-73-79. in Russian.
4. Gorbunova E.A., Karakhanyan A.R., Yankina Y.A., Medvedeva N.N., Zukov R.A. Anthropometric and bio-impedansometric parameters as diagnostic predictors in patients with gastric cancer. *Morphological newsletter*. 2021. 28(4). 18-24. doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(4):473. in Russian.
5. Rudnev S.G., Anisimova A.V., Sindeeva L.V., Zadorozhnaya L.V., Lukina S.S., Malakhina A.V., Vashura A.Yu., Cejtin G.Ya., Godina E.Z. Methodological issues of studying variations in subcutaneous fat: a comparison of different types of skinfold calipers. *Moscow university anthropology bulletin*. 2017. 3. 4-26. in Russian.
6. Gorgey A.S., Ennasr A.N., Farkas G.J., Gater D.R. Anthropometric Prediction of Visceral Adiposity in Persons With Spinal Cord Injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2021. 27(1). 23-35. doi: 10.46292/sci20-00055.
7. Koledaeva E.V., Petrov S.V., Potekhina S.V., Kharinova D.V., Obukhov I.P. Anthropometric and somatotype characteristics of male and female medical students. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2021. 2(70). 39-42. doi:10.24412/2220-2021-3-39-42. in Russian.
8. Maksinev D.V., Frolova E.A., Karpova N.V. Constitutional features of fat component of body weight in female students Tambov medical institute. *The Scientific Heritage*. 2022. 82-2 (82). 38-41. doi: 10.24412/9215-0365-2022-82-2-38-41. in Russian.
9. Gold M.H., Coleman W.P., Coleman W.P., Weiss R.A randomized, controlled multicenter study evaluating focused ultrasound treatment for fat reduction in the flanks. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2019. 21(1). 44-48. doi: 10.1080 / 14764172.2018.1444778.
10. Derevtsova S.N., Romanenko A.A., Efremova V.P., Evdokimova E.Yu., Sindeeva L.V., Nikel' V.V., Gorbunov N.S., Medvedeva N.N. Subcutaneous adipose tissue variability in young men with different morphotypes. *Bulletin of new medical technologies*. 2020. 27(3). 69-73. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16647. in Russian.
11. Bunak V.V., Nesturkh M.F., Roginsky Ya.Ya. *Anthropology: short course*. Moscow. Uchpedgiz. 1941. 376 p. in Russian.
12. Tanner J.M. Current advances in the study of physique: photogrammetric anthropometry and an androgyny scale. *The Lancet*. 1951. 1(6654). 574-579.
13. Wilkerson E.C., Bloom B.S., Goldberg D.J. Clinical study to evaluate the performance of a noninvasive focused ultrasound device for thigh fat and circumference reduction compared to control. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018. 17(2). 157-161. doi: 10.1111/jocd.12480.
14. Nasledov A.D. *SPSS 19. Professional Statistical Data Analysis*. Saint-Petersburg: Piter; 2011. 400 p. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_33
УДК 616.831-005.6/.7+616-008.6+616-074

Ершов В.И., Силкин В.В., Царёва В.А., Бирюкова Т.В.

ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЁРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Российская Федерация,
Оренбургская область, г. Оренбург, ул. Советская, 6*

Полиорганная недостаточность (ПОН) у пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом (ИИ) обуславливает тяжесть клинического течения и является неблагоприятным прогностическим фактором исхода заболевания. Изменение концентрации воспалительных медиаторов в сыворотке крови, в том числе интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ), может иметь прогностическое значение в оценке исхода заболевания.

Цель исследования – выявить прогностическое значение концентрации воспалительных маркёров у пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное исследование включили 30 пациентов с тяжёлым ИИ. Для диагностики и оценки тяжести ПОН применяли шкалы SAPS II, SOFA на 1 и 5 сутки госпитализации. Летальный исход в течение 28 суток от начала заболевания оценивали как неблагоприятный. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ в сыворотке крови на 1 и 5 сутки госпитализации.

Результаты. В группе пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с выжившими пациентами на 5 сутки госпитализации показана более высокая концентрация ИЛ-6 ($p=0,0136$) и ПКТ ($p=0,0289$), большее нарастание концентрации ИЛ-6 с 1 по 5 сутки ($p=0,0136$). По результатам ROC-анализа, наибольшей прогностической способностью характеризуется ИЛ-6: показатель площади под ROC-кривой (AUC) составил 0,838, при оптимальном значении точки отсечения 37,51 нг/мл чувствительность предиктора составила 85,7%, специфичность 73,3%. ПКТ характеризуется хорошим уровнем прогностической способности в определении исхода на 28 сутки (AUC 0,80), ИЛ-10 – средним уровнем (AUC 0,743).

Выводы. Концентрация маркёров системного воспаления и её динамика в острейшем периоде являются значимым прогностическим фактором исхода тяжёлого ИИ с развитием ПОН.

Ключевые слова: ишемический инсульт, полиорганная недостаточность, маркёры воспаления, интерлейкин-6, интерлейкин-10, прокальцитонин, С-реактивный белок.

Ershov V.I., Silkin V.V., Tsareva V.A., Biryukova T.V.

PREDICTIVE VALUE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH SEVERE ISCHEMIC STROKE AND MULTIPLE ORGAN FAILURE

Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya st., Orenburg, Russia, 460000

Multiple organ failure (MOF) in patients with severe ischemic stroke (IS) determines the severity of the clinical course and appear an unfavorable prognostic factor for the outcome of the disease. Changes in the concentration of inflammatory mediators in the blood serum, including interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), may have a prognostic value in the outcome assessing.

The aim of the research is to reveal the prognostic value of the inflammatory markers concentration in patients with severe IS and MOF.

Materials and methods. A prospective observational study included 30 patients with severe IS. To determine and assess the severity of MOF, scales SAPS II, SOFA were used on the 1st and 5th days of hospitalization. A fatal outcome within 28 days from the onset of the disease was accepted as an unfavorable. The serum concentration of IL-6, IL-10, PCT and CRP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay on the 1st and 5th days of hospitalization.

Results. In the group of patients with an unfavorable outcome, compared with surviving patients, on the 5th day of hospitalization, a higher concentration of IL-6 ($p=0.0136$) and PCT ($p=0.0289$), a greater increase in the concentration of IL-6 from the 1st to 5th day ($p=0.0136$) were observed. According to the ROC-analysis,

IL-6 has the highest prognostic ability: area under ROC curve (AUC) is 0,838, in optimal cut-off point value of 37,51 pg/ml sensitivity of predictor is 85,7% and specificity is 73,3%. PCT characterize by a good level of discrimination (AUC 0,80), IL-10 has middle prognostic ability (AUC 0,737).

Conclusion. *The concentration of markers of systemic inflammation and its dynamics in the acute period are a significant prognostic factor in the outcome of severe IS with the MOF.*

Key words: *ischemic stroke, multiple organ failure, inflammatory markers, interleukin-6, interleukin-10, procalcitonin, C-reactive protein.*

Развитие полиорганной недостаточности (ПОН) у пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом (ИИ) наблюдается достаточно часто, обуславливает тяжесть клинического течения и является неблагоприятным прогностическим фактором исхода заболевания [1-3]. Наиболее ранним компонентом ПОН является острая церебральная недостаточность как проявление отёка головного мозга и внутричерепной гипертензии [4]. Развитие дисфункции других органных систем при этом является следствием острой церебральной недостаточности [5], церебровисцеральных взаимодействий [6-9] и экстрацеребральных осложнений. Первичное церебральное повреждение и вторичные изменения в органных системах сопровождаются формированием системного воспалительного ответа, который сам по себе может выступать фактором органной дисфункции [10-13].

Реализация системного воспаления происходит, в частности, через выработку иммуноактивных молекул – цитокинов, хемокинов, острофазовых белков и ряда других, которые можно обозначить как воспалительные маркёры [14-16]. Количество воспалительных маркёров по самым скромным оценкам измеряется сотнями, а их взаимодействия и регуляция продолжает оставаться предметом многочисленных исследований. К числу наиболее изученных маркёров воспаления, в том числе у пациентов с ИИ, относятся интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10), прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) [17-21]. Уровень концентрации данных воспалительных маркёров и его динамика у пациентов реанимационного профиля могут быть ассоциированы с краткосрочным и долгосрочным исходами, развитием инфекционно-воспалительных экстрацеребральных осложнений и органной дисфункции. Прогностическое значение воспалительных маркёров у пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН остаётся недостаточно изученным, а имеющиеся данные по пациентам с ИИ или ПОН в ряде случаев остаются противоречивыми.

Цель исследования – выявить прогностическое значение концентрации воспалительных маркёров у пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН в определении исхода заболевания на 28 сутки.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное исследование включили 30 пациентов (14 мужчин, 16 женщин) с тяжёлым ИИ. Пациенты госпитализировались в отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов с ОНМК ГАУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова» г. Оренбурга и ГАУЗ «Областная клиническая больница» г. Оренбурга в период март – октябрь 2022 года. Критерии включения: пациенты с ИИ, оценка National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 16 баллов при поступлении, возраст от 18 до 85 лет, госпитализация в течение 24 часов от начала заболевания, развитие более одной дисфункции органов и систем. Критерии невключения: беременность, гистологически подтвержденные злокачественные новообразования, заболевания сердечно-сосудистой системы 3-4-й классов по NYHA, цирроз печени (терминальный), хроническая болезнь почек 5-й стадии. Диагностику и лечение осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями и порядком оказания медицинской помощи пациентам с ИИ. Для определения патогенетического подтипа ИИ применяли критерии TOAST. Для определения органной дисфункции и объединённой оценки тяжести ПОН применяли стандартные шкалы Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), оценку проводили на 1 и 5 сутки госпитализации. В качестве неблагоприятного исхода был принят летальный исход в течение 28 суток от начала заболевания.

Проводили измерение концентрации воспалительных маркёров в сыворотке крови на 1 и 5 сутки госпитализации методом иммуноферментного анализа (ИФА). Применяли наборы реагентов для количественного определения ИЛ-6 человека «Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ (12*8 анализов)», ИЛ-10 человека «Интерлейкин-10 ИФА-БЕСТ (12*8 анализов)», ПКТ человека «Прокальцитонин ИФА-БЕСТ (12*8 анализов)», СРБ человека «С-реактивный белок ИФА-БЕСТ (12*8 анализов)» иммуноферментным анализатором «Evolis» (Bio-Rad). После забора цельной венозной крови в пробирку с коагулянтом-активатором свёртывания в интервале 1 часа производилось центрифугирование со скоростью 3000 об/мин в течение 5 мин, полученная сыворотка замораживалась при температуре -20°C до непосредственного проведения ИФА.

Количественные данные представили в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me (Q1; Q3)), качественные – в виде абсолютного количества, процентов. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для качественных показателей – критерий χ^2 Пирсона. Для определения прогностической способности исследуемых показателей выполнен ROC-анализ [22] с определением показателя площади под ROC-кривой – AUC (area under curve), чувствительности и специфичности предиктора при оптимальной точке отсечения. В качестве достоверно значимого принят уровень $p < 0,05$. Для обработки данных были использованы программы STATISTICA-10.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics 22 (IBM, США).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 258 от 09.10.2020 г.

Результаты. Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1. Пациенты в группах с различными исходами были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и патогенетическому подтипу. Пациентам в группе с неблагоприятным исходом чаще проводилась инвазивная респираторная поддержка ($p=0,0303$). Тромболитическая терапия проводилась 2 пациентам и в обоих случаях была неэффективна, в данных случаях наблюдали неблагоприятный исход. Сахарный диабет 2 типа диагностировали у 5 (29,41%) выживших пациентов и у 7 (53,85%) пациентов с летальным исходом ($p=0,1758$).

Таблица 1

Характеристика исследованных пациентов в группах с различными исходами

Показатель	Всего n=30	Выжившие n=17	Летальный исход n=13	P
Мужчины, n (%)	14 (46,67)	6 (42,86)	8 (57,14)	0,1533
Женщины, n (%)	16 (53,33)	11 (68,75)	5 (31,25)	
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	74,5 (65,0; 81,0)	75,0 (66,0; 81,0)	74,0 (65,0; 81,0)	0,5966
Время от начала до госпитализации				
<4,5 ч, n (%)	7 (23,33)	2 (11,76)	5 (38,46)	0,1815
4,5 – 12 ч, n (%)	15 (50,0)	9 (52,94)	6 (46,15)	
12 – 24 ч, n (%)	8 (26,66)	6 (35,29)	2 (15,38)	
Первичный, n (%)	21 (70,0)	14 (82,35)	7 (53,85)	0,0913
Повторный, n (%)	9 (30,0)	3 (17,65)	6 (46,15)	
Вертебрально-базиллярный, n (%)	5 (16,67)	3 (17,65)	2 (15,38)	0,8691
Каротидный, n (%)	25 (83,33)	14 (82,35)	11 (84,62)	
Атеротромботический, n (%)	7 (23,33)	3 (17,65)	4 (30,77)	0,6965
Кардиоэмболический, n (%)	9 (30,0)	5 (29,41)	4 (30,77)	
Неопределённый, n (%)	13 (43,33)	8 (47,06)	5 (38,46)	
Другой установленной этиологии, n (%)	1 (3,33)	1 (5,88)	0 (0)	
NIHSS при поступлении, баллы, Me (Q1; Q3)	18 (17; 23)	18 (16; 21)	20 (18; 28)	0,1672
ШКГ при поступлении, баллы, Me (Q1; Q3)	12,5 (10; 14)	13 (10; 14)	12 (10; 14)	0,5301

Инвазивная респираторная поддержка, n (%)	15 (50,0)	5 (29,41)	10 (76,92)	0,0099*
SOFA 1 сутки, баллы, Me (Q1; Q3)	2 (1; 4)	1 (1; 3)	3 (2; 4)	0,2413
SOFA 5 сутки, баллы, Me (Q1; Q3)	3 (2; 4)	2 (1; 3)	4,5 (3,5; 5,5)	0,0170*
SAPS II 1 сутки, баллы, Me (Q1; Q3)	25 (24; 37)	26 (24; 31)	35 (24; 38)	0,3464
SAPS II 5 сутки, баллы, Me (Q1; Q3)	30 (23; 40)	26 (21; 30)	40,5 (33; 49)	0,0039*

Примечание: * – $p < 0,05$

Частота развития экстрацеребральных осложнений в исследуемой группе представлена в таблице 2. Не обнаружили различий по частоте внебольничной и внутрибольничной пневмоний в группах с различным исходом. Также в группе с неблагоприятным исходом диагностировали ТЭЛА, острый инфаркт миокарда и артериотромбоз конечностей, каждое осложнение в 1 (7,69%) случае.

Таблица 2

Характеристика частоты экстрацеребральных осложнений в группах с различными исходами

Показатель	Всего n=30	Выжившие n=17	Летальный исход n=13	p
Внебольничная пневмония, n (%)	3 (10,0)	1 (5,88)	2 (15,38)	0,390
Внутрибольничная пневмония, n (%)	6 (20,0)	5 (29,41)	1 (7,69)	0,1405
ТЭЛА, n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1 (7,69)	0,2448
Острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1 (7,69)	0,2448
Артериотромбоз конечностей, n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1 (7,69)	0,2448

При анализе клинического течения заболевания выявили, что у пациентов исследуемой группы в наиболее ранние сроки развивалась острая церебральная недостаточность (100%) и острая дыхательная недостаточность (100%). В более поздние сроки наблюдали острую сердечно-сосудистую недостаточность (30%), острое повреждение почек (10%), гематологическую дисфункцию (6,67%).

Результаты анализа уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и ПКТ у пациентов исследуемой группы на 1 и 5 сутки представлены в таблице 3. У пациентов с неблагоприятным исходом уровень ИЛ-6 на 5 сутки был достоверно выше в сравнении с выжившими пациентами ($p=0,0136$); динамика концентрации ИЛ-6 с 1 по 5 сутки в абсолютном и относительном значениях также была выше у пациентов с неблагоприятным исходом ($p=0,0136$) (рис. 1). Концентрация ИЛ-10 у пациентов с неблагоприятным исходом была выше, но достоверных различий между группами не обнаружили. В группе с неблагоприятным исходом наблюдали достоверно более высокий уровень ПКТ на 5 сутки госпитализации ($p=0,0289$). При анализе концентрации СРБ в сыворотке крови исследуемых пациентов на 1 и 5 сутки в группах с различными исходами, отмечали тенденцию к повышению концентрации СРБ на 5 сутки у пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с выжившими, однако, достоверных различий между группами не наблюдали (рис. 2).

Таблица 3

Концентрация интерлейкина-6, интерлейкина-10 и прокальцитонина в сыворотке крови на 1, 5 сутки и динамика с 1 по 5 сутки госпитализации у пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом в группах с различными исходами.

Показатель, Ме (Q1; Q3)	Всего	Выжившие	Летальный исход	p
	n=30	n=17	n=13	
ИЛ-6 1 сутки, пг/мл	24,69 (13,35; 66,08)	16,78 (8,95; 35,03)	33,43 (20,99; 66,08)	0,2765
	n=22	n=15	n=7	
ИЛ-6 5 сутки, пг/мл	36,08 (23,09; 94,48)	27,21 (13,03; 44,96)	94,48 (38,82; 275,51)	0,0136*
ИЛ-6 1-5 сутки, пг/мл	9,62 (-3,02; 36,01)	-2,0 (-15,34; 27,73)	72,73 (13,71; 214,26)	0,0136*
ИЛ-6 1-5 сутки, %	32,96 (-21,41; 334,49)	-11,58 (-44,23; 61,62)	334,49 (42,46; 354,01)	0,0201*
	n=30	n=17	n=13	
ИЛ-10 1 сутки, пг/мл	8,83 (5,34; 13,01)	8,24 (4,42; 11,99)	9,77 (6,53; 13,01)	0,3051
	n=22	n=15	n=7	
ИЛ-10 5 сутки, пг/мл	5,68 (2,5; 8,75)	4,23 (2,11; 7,90)	6,36 (5,34; 10,96)	0,0779
ИЛ-10 1-5 сутки, пг/мл	-3,03 (-10,91; -0,68)	-3,24 (-12,78; -1,35)	-0,68 (-10,90; 5,11)	0,2594
ИЛ-10 1-5 сутки, %	-45,77 (-75,16; -6,98)	-58,99 (-78,38; -27,01)	-6,97 (-63,15; 87,38)	0,1209
	n=30	n=17	n=13	
ПКТ 1 сутки, нг/мл	0,11 (0,07; 0,27)	0,09 (0,07; 0,22)	0,14 (0,08; 0,56)	0,2170
	n=22	n=15	n=7	
ПКТ 5 сутки, нг/мл	0,24 (0,08; 0,38)	0,13 (0,08; 0,30)	1,56 (0,22; 1,90)	0,0289*
ПКТ 1-5 сутки, нг/мл	0,02 (-0,03; 0,229)	0,01 (-0,06; 0,11)	0,23 (0,15; 1,34)	0,1209

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10, ПКТ – прокальцитонин. * - p < 0,05

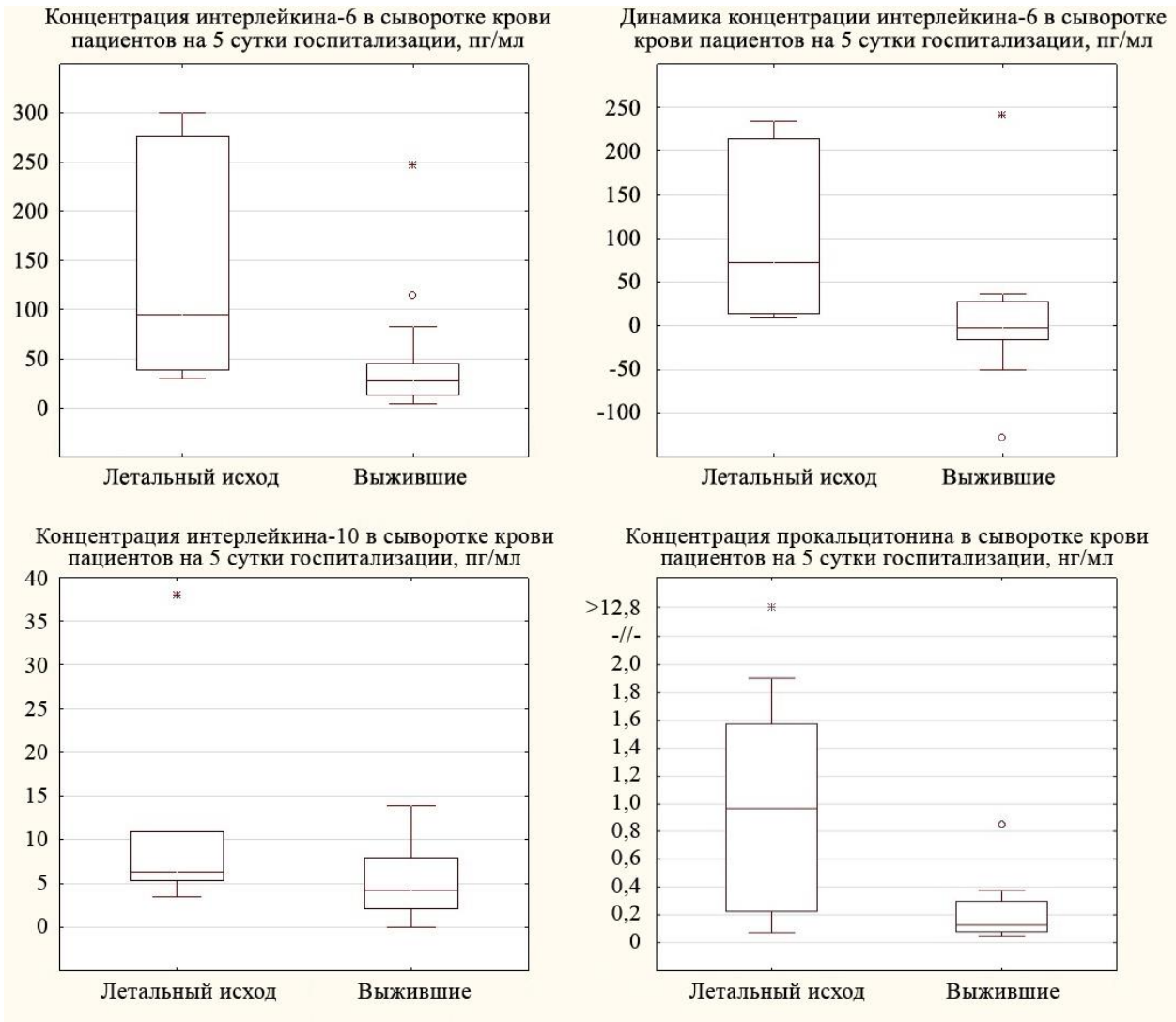


Рис. 1. Концентрация интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина в сыворотке крови пациентов исследуемой группы на 5 сутки и динамика концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови пациентов исследуемой группы с 1 по 5 сутки при различных исходах. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3), размаха без выбросов, – выбросы, * – крайние значения.

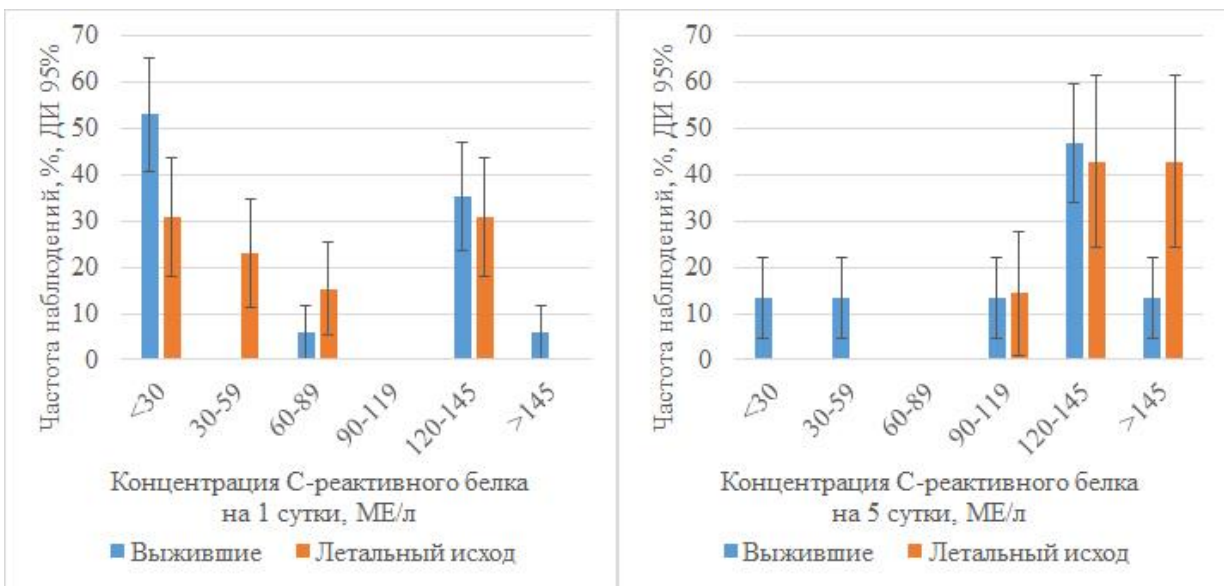


Рис. 2. Распределение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов исследуемой группы на 1 сутки и 5 сутки в группах с различными исходами

По результатам ROC-анализа (рис. 3), определение концентрации ИЛ-6 на 5 сутки госпитализации характеризуется хорошей прогностической способностью в определении исхода на 28 сутки госпитализации, значение AUC составило 0,838. При выбранной точке отсечения 37,51 пг/мл чувствительность метода составила 85,7%, специфичность 73,3%. Определение концентрации ПКТ также характеризуется хорошей точностью прогнозирования со значением AUC 0,80, чувствительностью 85,7% и специфичностью 60% при выбранной точке отсечения 0,18 нг/мл. Прогностическая способность ИЛ-10 в определении исхода на 28 сутки является средней – AUC 0,743, при точке отсечения 5,68 пг/мл чувствительностью составила 71,4%, специфичность 60,0%.

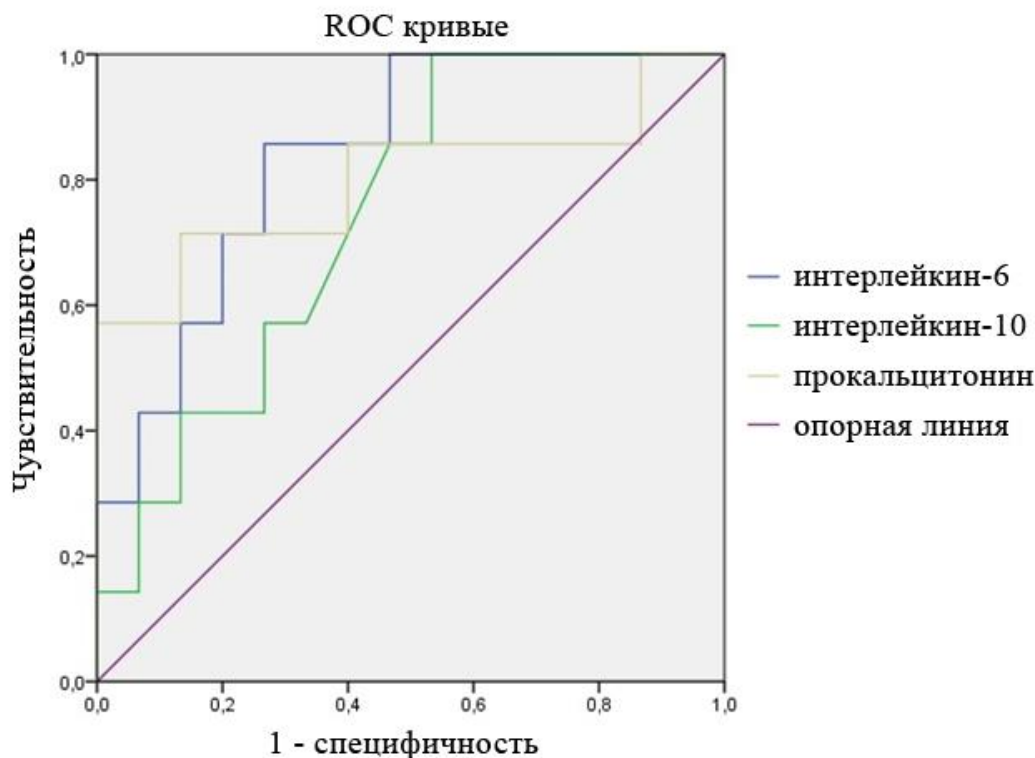


Рис. 3. Результат ROC-анализа предикторной точности интерлейкина-6, интерлейкина-10 и прокальцитонина в прогнозировании исхода на 28 сутки.

Обсуждение. Прогностическая значимость рассмотренных маркёров системного воспаления в оценке исхода у пациентов с ишемическим инсультом показана ранее в работах отечественных и зарубежных исследователей [18-20]. Известна ассоциация повышенной концентрации ИЛ-6 сыворотки крови с тяжестью ИИ по NIHSS [17, 23, 24], неблагоприятным функциональным или летальным исходом [25-26] и риском инфекционных осложнений [27]. Аналогичные зависимости показаны для ПКТ [28-30] и С-РБ [25, 27, 28, 30], при этом, отмечается более высокая прогностическая значимость ПКТ по сравнению с С-РБ [28].

Данные о прогностической значимости уровня ИЛ-10 сыворотки крови противоречивы. В значительной доле работ показана обратная зависимость концентрации в сыворотке крови и тяжести неврологического дефицита, вероятности неблагоприятного исхода и инфекционных осложнений [20, 23, 27, 31]. При этом, есть данные о повышенной концентрации ИЛ-10 у пациентов с сепсисом и неблагоприятным исходом [32, 33]. В ряде исследований показана прогностическая значимость данных маркёров в оценке риска развития ПОН и неблагоприятного исхода у пациентов ОРИТ различного профиля [34-37].

В большинстве исследований наблюдаемые группы включали пациентов от лёгкой до крайне тяжёлой степени тяжести ИИ, при этом, прицельное изучение групп тяжёлых и крайне тяжёлых пациентов проводилась только в ограниченном ряде работ. Кроме того, меньшее число исследований посвящено оценке динамики концентрации маркёров системного

воспаления в разные сроки от начала заболевания. Полученные результаты согласуются с данными литературы, показана и уточнена ассоциация повышенной концентрации воспалительных маркеров на 5 сутки с неблагоприятным исходом у пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН.

Выводы.

1. У пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН с неблагоприятным исходом в течение 28 суток наблюдается более высокая концентрация ИЛ-6 и ПКТ сыворотки крови на 5 сутки ($p=0,0136$ и $p=0,0289$, соответственно) и более высокое нарастание концентрации ИЛ-6 сыворотки крови с 1 по 5 сутки госпитализации ($p=0,0136$).
2. Определение концентрации ИЛ-6 сыворотки крови на 5 сутки госпитализации характеризуется наилучшей прогностической способностью в определении исхода тяжёлого ИИ с ПОН на 28 сутки (AUC 0,838). Определение концентрации ПКТ и ИЛ-10 сыворотки крови на 5 сутки госпитализации имеет, соответственно, хорошую (AUC 0,80) и среднюю (AUC 0,743) точность прогнозирования исхода тяжёлого ИИ с ПОН на 28 сутки.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов. Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

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

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

Царёва В.А. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Бирюкова Т.В. – 15% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Список литературы

1. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. 114(11). 5-13.
2. Wang J., Zhang J., Ye Y., Xu Q., Li Y., Feng S., Xiong X., Jian Z., Gu L. Peripheral Organ Injury After Stroke. Front. Immunol. 13:901209. doi: 10.3389/fimmu.2022.901209
3. Smith M., Reddy U., Robba C., Sharma D., Citerio G. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. Intensive care medicine. 2019. 45(9). 1177-1189. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05705-y>
4. Никитин А.С., Петриков С.С., Буров С.А., Асратян С.А. Мониторинг внутричерепного давления у больных с массивным ишемическим инсультом. Анестезиология и реаниматология. 2015. 60(3). 39-43.
5. Задворнов А.А., Григорьев Е.В. Внецеребральные проявления острой церебральной недостаточности у пациентов в критическом состоянии. Фундаментальная и клиническая медицина. 2022. 7(3). 64-73. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-64-73>
6. Шаталов В.И., Щеголев А.В., Грицай А.Н., Афончиков В.С. Нейрогенный отек легких. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. 15(1). 55-62. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-1-55-62>
7. Белкин А.А., Громов В.С., Левит А.Л., Малкова О.Г., Шилко Ю.В., Чернышев С.Д., Агеев А.Н. Цереброкardiaльный синдром. Дифференциальная диагностика, лечебная тактика. Анестезиология и реаниматология. 2012. (4). 81-86.
8. Попугаев К.А., Лубнин А.Ю., Забелин М.В., Самойлов А.С. Автономная нервная система и ее дисбаланс в нейрореанимации. Анестезиология и реаниматология. 2016. 61(2). 137-142. DOI 10.18821/0201-7563-2016-61-2-137-142

9. Mrozek S., Gobin J., Constantin J.M., Fourcade O., Geeraerts T. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2020. 39(4). 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.06.016>
10. Леонтьев М.А., Водова А.В., Кравчук С.В. Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020. 17(5). 80-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86
11. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематозэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 2. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020. 3. 46–55. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55
12. Костенко В.А., Скородумова Е.А., Обрезан А.Г., Александров М.В., Черный В.С., Федоров А.Н. Полиорганная дисфункция и системное воспаление при острой сердечной декомпенсации – взаимовлияние на клиническое течение и прогноз. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015. 1(49). 54-57.
13. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016. 13(4). 4-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>
14. Колосунин И.А., Родин О.В., Козлов С.А., Базина К.А., Морозов М.В. Перспективные направления в лечении сепсиса. Обзор литературы. *Уральский медицинский журнал*. 2019. 12(180). 102-109. doi: 10.25694/URMJ.2019.12.21
15. Ярилин А. А. Иммунология : учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
16. *Immunology*, 7th ed. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I., ed. Mosby, 2006. 544 pp.
17. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология*. 2018. 20(1). 19-34. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34>
18. Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A., Casula M., Carbone F., Dallegri F., Montecucco F. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 25. 17(12). 1967. doi: 10.3390/ijms17121967
19. Мухамадеева Н.Р., Качемаева О.В., Бузаев И.В., Галимова Р.М., Юсупова И.И., Загидуллин Ш.З., Загидуллин Н.Ш. Сывороточные биомаркеры при повреждении головного мозга. *Нервные болезни*. 2022. 1. 3-11. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12406
20. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. 119(12 вып. 2). 73-80. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912273>
21. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение. *Уральский медицинский журнал*. 2014. 1(115). 113-121.
22. Мудров В.А. Алгоритм применения гос-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. 1. 148-153. doi:10.52485/19986173_2021_1_148
23. Marinović T., Bašić S., Romić D., Nevajda B., Đerek L., Maraković J., Raguž M. Dynamics of inflammatory factors expression in ischemic brain tissue injury. *Neurol Int*. 2019. 11(4). 8282. doi:10.4081/ni.2019.8282
24. Сергеева С.П., Савин А.А., Бреславич И.Д., Литвицкий П.Ф., Архипов В.В. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. 10(3). 29–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-29-35>
25. Whiteley W., Jackson C., Lewis S., Lowe G., Rumley A., Sandercock P., Wardlaw J., Dennis M., Sudlow C. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med*. 2009. 6(9). e1000145. doi:10.1371/journal.pmed.1000145
26. Park S.Y., Kim J., Kim O.J., Kim J.K., Song J., Shin D.A., Oh S.H. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute

- cerebral infarction: multiple blood markers profiling study. *Crit Care*. 2013. 17(2). R45. doi:10.1186/cc12564
27. Worthmann H., Tryc A.B., Dirks M., Schuppner R., Brand K., Klawonn F., Lichtinghagen R., Weissenborn K. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation*. 2015. 12. 13. doi:10.1186/s12974-014-0231-2
 28. Wang C., Gao L., Zhang Z.G., Li Y.Q., Yang Y.L., Chang T., Zheng L.L., Zhang X.Y., Man M.H., Li L.H. Procalcitonin Is a Stronger Predictor of Long-Term Functional Outcome and Mortality than High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2016. 53(3). 1509-1517. doi:10.1007/s12035-015-9112-7
 29. Deng W.J., Shen R.L., Li M., Teng J.F. Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2015. 35(3). 355-361. doi:10.1007/s10571-014-0131-0
 30. Li Y.M., Liu X.Y. Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2015. 352(1-2). 68-73. doi:10.1016/j.jns.2015.03.032
 31. Sun W., Wang S., Nan S. The Prognostic Determinant of Interleukin-10 in Patients with Acute Ischemic Stroke: An Analysis from the Perspective of Disease Management. *Dis Markers*. 2021. 2021. 6423244. doi:10.1155/2021/6423244
 32. Wunder C., Eichelbröner O., Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res*. 2004. 53(4). 158-163. doi:10.1007/s00011-003-1239-3
 33. Jones M., Hanison J., Apreutesei R. et al. Serum interleukin-6 and interleukin-10 responses in patients after major trauma: a prospective observational two centre study. Preprint (Version 2) available at Research Square. Accessed December 6, 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1619278/v2>
 34. Shimazui T., Nakada T.A., Yazaki M., et al. Blood Interleukin-6 Levels Predict Multiple Organ Dysfunction in Critically Ill Patients. *Shock*. 2021. 55(6). 790-795. doi:10.1097/SHK.0000000000001678
 35. Picod A., Morisson L., de Roquetaillade C., et al. Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results From the FROG-ICU Study. *Front Immunol*. 2022. 13. 868348. doi:10.3389/fimmu.2022.868348
 36. Ishikawa S., Teshima Y., Otsubo H., et al. Risk prediction of biomarkers for early multiple organ dysfunction in critically ill patients. *BMC Emerg Med*. 2021. 21(1). 132. doi:10.1186/s12873-021-00534-z
 37. Thao P.T.N., Tra T.T., Son N.T., Wada K. Reduction in the IL-6 level at 24 h after admission to the intensive care unit is a survival predictor for Vietnamese patients with sepsis and septic shock: a prospective study. *BMC Emerg Med*. 2018. 18(1). 39. doi:10.1186/s12873-018-0191-4

References:

1. Suslina Z.A., Piradov M.A., Domashenko M.A. Stroke: the review of the problem (15 years after). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014. 114(11). 5-13. in Russian.
2. Wang J., Zhang J., Ye Y., Xu Q., Li Y., Feng S., Xiong X., Jian Z., Gu L. Peripheral Organ Injury After Stroke. *Front. Immunol*. 13:901209. doi: 10.3389/fimmu.2022.901209
3. Smith M., Reddy U., Robba C., Sharma D., Citerio G. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. *Intensive care medicine*. 2019. 45(9). 1177-1189. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05705-y>
4. Nikitin A.S., Petrikov S.S., Burov S.A., Asratyan S.A. Monitoring of intracranial pressure in patients with massive ischemic stroke. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015. 60(3). 39-43. in Russian.

5. Zadvornov A.A., Grigoriev E.V. Extracerebral manifestations of acute cerebral insufficiency in patients in critical condition. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022. 7(3). 64-73. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-64-73>. in Russian.
6. Shatalov V.I., Schegolev A.V., Gritsay A.N., Afonchikov V.S. Neurogenic pulmonary edema. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2018. 15(1). 55-62. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-1-55-62>. in Russian.
7. Belkin A.A., Gromov V.S., Levit A.L., Malkova O.G., Shilko Yu.V., Chernyshev S.D., Ageev A.N. Cerebrocardial syndrome. Differential diagnosis and treatment. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012. (4). 81-86. in Russian.
8. Popugaev K.A., Lubnin A.Yu., Zabelin M.V., Samoylov A.S. Autonomic nervous system and its imbalance in neuro intensive care unit. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016. 61(2). 137-142. DOI 10.18821/0201-7563-2016-61-2-137-142. in Russian.
9. Mrozek S., Gobin J., Constantin J.M., Fourcade O., Geeraerts T. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2020. 39(4). 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.06.016>
10. Leontiev M.A., Vodova A.B., Kravchuk S.V. The value of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020. 17(5). 80-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86. in Russian.
11. Gorbachev V.I., Bragina N.V. Blood-brain barrier from the point of view of anesthesiologist. Review. Part 2. *Annals of Critical Care*. 2020. 3. 46–55. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55. in Russian.
12. Kostenko V.A., Skorodumova E.A., Obrezan A.G., Alexandrov M.V., Cherny V.S., Fedorov A.N. Polyorganic dysfunction and systemic inflammation in acute decompensation of heart failure – mutual influence on clinical course and prognosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015. 1(49). 54-57. in Russian.
13. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016. 13(4). 4-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>. in Russian.
14. Kolosunin I.A., Rodin O.V., Kozlov S.A., Bazina K. A., Morozov M.V. Promising directions in the treatment of sepsis literature review. *Ural Medical Journal*. 2019. 12(180). 102-109. doi: 10.25694/URMJ.2019.12.21. in Russian.
15. Yarilin A.A. *Immunology: textbook*. Moscow, Geotar-Media. Publ., 2010. 752 p. in Russian.
16. *Immunology*, 7th ed. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I., ed. Mosby, 2006. 544 pp.
17. Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Morozov S.A., Ostanin A.A. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Medical Immunology*. 2018. 20(1). 19-34. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34>. in Russian.
18. Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A., Casula M., Carbone F., Dallegri F., Montecucco F. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 25. 17(12). 1967. doi: 10.3390/ijms17121967
19. Mukhamadeeva N.R., Kachemaeva O.V., Buzaev I.V., Galimova R.M., Yusupova I.I., Zagidullin Sh.Z., Zagidullin N.Sh. Serum Biomarkers for Brain Injury. *Nervnye bolezni*. 2022. 1. 3-11. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12406. in Russian.
20. Evzelman M.A., Mityaeva E.V., Lashkhiia I.B., Kamchatnov P.R. Acute cerebral ischemia and inflammation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019. 119(12-2). 73-80. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912273>. in Russian.
21. Gusev E.Yu. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural Medical Journal*. 2014. 1(115). 113-121. in Russian.
22. Mudrov V.A. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021. 1. 148-153. doi:10.52485/19986173_2021_1_148. in Russian.

23. Marinović T., Bašić S., Romić D., Nevajda B., Đerek L., Maraković J., Raguž M. Dynamics of inflammatory factors expression in ischemic brain tissue injury. *Neurol Int.* 2019. 11(4). 8282. doi:10.4081/ni.2019.8282
24. Sergeeva S.P., Savin A.A., Breslavich I.D., Litvitsky P.F., Arkhipov V.V. The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018. 10(3). 29–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-29-35>. in Russian.
25. Whiteley W., Jackson C., Lewis S., Lowe G., Rumley A., Sandercock P., Wardlaw J., Dennis M., Sudlow C. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med.* 2009. 6(9). e1000145. doi:10.1371/journal.pmed.1000145
26. Park S.Y., Kim J., Kim O.J., Kim J.K., Song J., Shin D.A., Oh S.H. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study. *Crit Care.* 2013. 17(2). R45. doi:10.1186/cc12564
27. Worthmann H., Tryc A.B., Dirks M., Schuppner R., Brand K., Klawonn F., Lichtinghagen R., Weissenborn K. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation.* 2015. 12. 13. doi:10.1186/s12974-014-0231-2
28. Wang C., Gao L., Zhang Z.G., Li Y.Q., Yang Y.L., Chang T., Zheng L.L., Zhang X.Y., Man M.H., Li L.H. Procalcitonin Is a Stronger Predictor of Long-Term Functional Outcome and Mortality than High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol.* 2016. 53(3). 1509-1517. doi:10.1007/s12035-015-9112-7
29. Deng W.J., Shen R.L., Li M., Teng J.F. Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients. *Cell Mol Neurobiol.* 2015. 35(3). 355-361. doi:10.1007/s10571-014-0131-0
30. Li Y.M., Liu X.Y. Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2015. 352(1-2). 68-73. doi:10.1016/j.jns.2015.03.032
31. Sun W., Wang S., Nan S. The Prognostic Determinant of Interleukin-10 in Patients with Acute Ischemic Stroke: An Analysis from the Perspective of Disease Management. *Dis Markers.* 2021. 2021. 6423244. doi:10.1155/2021/6423244
32. Wunder C., Eichelbröner O., Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res.* 2004. 53(4). 158-163. doi:10.1007/s00011-003-1239-3
33. Jones M., Hanison J., Apreutesei R. et al. Serum interleukin-6 and interleukin-10 responses in patients after major trauma: a prospective observational two centre study. Preprint (Version 2) available at Research Square. Accessed December 6, 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1619278/v2>
34. Shimazui T., Nakada T.A., Yazaki M., et al. Blood Interleukin-6 Levels Predict Multiple Organ Dysfunction in Critically Ill Patients. *Shock.* 2021. 55(6). 790-795. doi:10.1097/SHK.0000000000001678
35. Picod A., Morisson L., de Roquetaillade C., et al. Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results From the FROG-ICU Study. *Front Immunol.* 2022. 13. 868348. doi:10.3389/fimmu.2022.868348
36. Ishikawa S., Teshima Y., Otsubo H., et al. Risk prediction of biomarkers for early multiple organ dysfunction in critically ill patients. *BMC Emerg Med.* 2021. 21(1). 132. doi:10.1186/s12873-021-00534-z
37. Thao P.T.N., Tra T.T., Son N.T., Wada K. Reduction in the IL-6 level at 24 h after admission to the intensive care unit is a survival predictor for Vietnamese patients with sepsis and septic shock: a prospective study. *BMC Emerg Med.* 2018. 18(1). 39. doi:10.1186/s12873-018-0191-4

doi : 10.52485/19986173_2023_1_45

УДК 616.314.071

Кукушкин В.Л., Смирницкая М.В., Кукушкина Е.А.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И РЕТРИТМЕНТА ЗУБОВ

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

Цель исследования. Провести анализ некоторых аспектов эндодонтического лечения, связанных с применением витальных и девитальных методов, предпочитаемых врачами инструментов и лекарственных средств, методов обработки корневых каналов, а также влияния морфологии эндодонта на развитие осложнений и методов их перелечивания (ретритмента).

Материалы и методы. Для достижения указанной цели была разработана анонимная анкета для врачей, содержащая 23 вопроса о частоте использования девитализирующих паст, методах обработки корневых каналов и их осложнениях, обнаружения дополнительных корневых каналов, особенностей их обработки, выявления эндодонтических перфораций и способов их закрытия. На вопросы анкеты ответили 42 врача-курсанта циклов стоматологии в 2022 г. Для сравнения полученных относительных величин использовали метод расчета критерия χ^2 Пирсона с оценкой достоверности различий (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено резкое преобладание использования при лечении пульпита безмышьяковистых паст (90%, $p=0,03$). Обнаружена высокая частота эндодонтических вмешательств на молярах, без различий между челюстями. Машинная технология обработки корневых каналов с помощью роторных NiTi-файлов названа ведущей. Наиболее популярной является система роторных файлов Protaper (или ее разновидности - Universal, next (52%, $p < 0,05$). Дополнительные корневые каналы выявляли чаще всего в молярах - 81,9%, в том числе, нижних - 41,6%, верхних - 40,3% ($p > 0,05$). К самым частым осложнениям эндодонтического лечения респондентами отнесены переломы машинных файлов (66,1%), некачественная obturation корневых каналов (60,4%), и эндоперфорации различного уровня (28,6%; $p=0,02$). Определены ведущие методики и лекарственные препараты как для первичного лечения, так и для ретритмента зубов.

Заключение. Мышьяковистая паста Спунера в современной эндодонтии практически не используется. Машинные технологии обработки корневых каналов являются преобладающими. Наибольшая частота выявления осложнений эндодонтического лечения моляров обусловлена сложной морфологией их эндодонта. MTA Pro Root и его аналоги указаны как самые распространенные материалы для закрытия перфораций.

Ключевые слова: эндодонтическое лечение, ретритмент, роторные технологии обработки корневых каналов, дополнительные корневые каналы, эндодонтические перфорации.

Kukushkin V.L., Smirnitckaya M.V., Kukushkina E.A.

SOME ASPECTS OF MODERN ENDODONTIC PRACTICE AND TOOTH RETREATMENT

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

The aim of the research. We aimed to analyze some aspects of endodontic treatment associated with the use of vital and devital methods, instruments and medicines preferred by doctors, root canal treatment techniques, as well as the influence of endodontic morphology on the development of complications and methods of retreatment.

Materials and methods. We conducted an anonymous survey of dentists. The questionnaire contained 23 questions about the frequency of use of devitalizing pastes, methods of root canal treatment and their complications, detection of additional root canals, their treatment characteristics, identification of endodontic perforations and methods of their closure. 42 dentists who enrolled dentistry cycles in 2022 answered the questions. To compare the data obtained, the method of calculating the Pearson χ^2 criterion with an assessment of the significance of differences (p) was used. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. We revealed a sharp predominance of the use of arsenic-free pastes in the treatment of pulpitis (90%, $p=0.03$). Molars in both jaws required endodontic treatment more frequently compared to other types of teeth.

The machine technology of root canal processing with the help of rotary NiTi-files was the most important option. The most popular was the Protaper rotary file system (or its varieties Universal, next (52%, $p < 0.05$). Additional root canals were most often detected in molars - 81.9%, with lower molar accounting 41.6% and upper ones being 40.3% ($p > 0.05$). According to the respondents, the most frequent complications of endodontic treatment was file breakages (66.1%), poor-quality obturation of root canals (60.4%), and perforations of various levels (28.6%; $p=0.02$). Leading methods and medications for both primary treatment and retreatment were identified.

Conclusion. Spooner's arsenic paste is practically not used in modern endodontics. Machine technologies for root canal treatment are predominant. The highest frequent detection of complications in molar endodontic treatment is due to the complex morphology of the endodontic structure. MTA Pro Root and its analogues are listed as the most common perforation closure materials.

Key words: endodontic treatment, retreatment, machine technologies for root canal treatment, additional root canals, endodontic perforations.

Проблема качества первичного лечения и перелечивание зубов (ретритмент) в эндодонтии давно обсуждается специалистами. За последние 10 лет разработаны и уточнены клинические протоколы по использованию новых медикаментов и препаратов для обработки корневых каналов (КК), существенно обновились наборы ротационных инструментов и методики их применения. Практически каждая крупная фирма-производитель предлагает своё оборудование и ротационные файлы, позиционируя их как самые эффективные. В силу этого меняются и предпочтения врача. Однако, резко возросшее количество вмешательств на эндодонте ведёт к росту спектра и количества осложнений [1-4].

По данным профессиональных ассоциаций врачей-эндодонтистов, удельный вес ошибок и осложнений эндолечения может составлять от 6 до 47%. Так в США, учитывая примерно 50 млн. первичных вмешательств, в абсолютных цифрах это даёт от 3 до 20 млн. операций перелечивания (ретритмента) [5, 6].

В литературе сведения по частоте осложнений и ретритмента в нашей стране крайне немногочисленны [7]. Очевидно, что это объясняется рядом как объективных (технологическая оснащённость, возможности рентген-диагностики и контроля), так и субъективных факторов (врач не всегда заинтересован сообщать о случившемся осложнении пациенту, или не сразу диагностирует его). Поэтому выявление возможно при ретроспективном анализе амбулаторных карт, контрольных рентгенограмм, жалоб пациентов. Получение информации от самих врачей возможно только путем анонимного анкетирования.

Впервые такой опрос среди врачей Забайкалья проводился в 2011 г., но с учётом произошедших за 10 лет изменений в эндодонтии, мы решили повторить его, скорректировав и уточнив ряд вопросов [8].

Цель исследования: провести анализ некоторых аспектов эндодонтического лечения, связанных с применением витальных и девитальных методов, предпочитаемых врачами инструментов и лекарственных средств, методов обработки корневых каналов, а также влияния морфологии эндодонта на развитие осложнений и методов их перелечивания (ретритмента).

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели наша анкета 2011 г. была дополнена рядом новых вопросов о различных аспектах эндодонтического лечения, а именно, стаже работы эндодонтиста, частоте применения девитализирующих методов, особенностях инструментальной и медикаментозной обработки КК, частоты роторной инструментации КК и её осложнений, связанных с обнаружением дополнительных КК, переломах файлов, выявлении эндодонтических перфораций (ЭП) и способах их лечения.

В анонимном анкетировании в 2022 г. приняли участие 42 врача, работающих в медицинских организациях (МО) различных форм собственности.

Полученные данные обработаны с использованием программы статистического анализа Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для сравнения относительных величин использовали метод расчёта критерия χ^2 Пирсона с оценкой достоверности различий (p). Начиная со значения p , равного или меньшего 0,05, различия оценивались как достоверные.

Результаты исследования и их обсуждение. Анкетирование проведено среди 42 врачей-курсантов кафедры стоматологии ФДПО ЧГМА. Стаж работы по эндодонтии указан: от 1-5 лет – 24%; 5-10 лет – 18%; свыше 10 лет – 58% респондентов; наличие цикла усовершенствования по эндодонтии за последние 5 лет указали 5 врачей (12%). Удельный вес частнопрактикующих врачей составил 31%.

Обнаружена высокая частота эндодонтических вмешательств на молярах (53,9%; $\chi^2=11,10$; $p=0,02$), без различий между челюстями (33,6% -нижняя и 28,3% верхняя; $\chi^2=1,30$; $p=0,2$). Во фронтальной группе наблюдалось преобладание верхних резцов и клыков (15,6% против 3,4%; $\chi^2=16,4$; $p=0,01$) (Рис.1.).

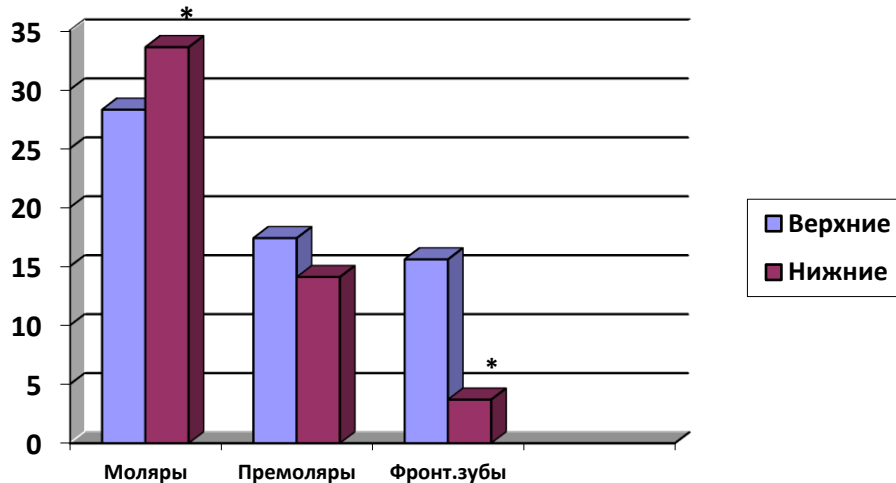


Рис. 1. Удельный вес эндолечения по группам зубов.

Примечание: * – различия между молярами и передними зубами, $p=0,02$

Резко уменьшилась частота девитализации пульпы с применением мышьяксодержащих паст (до 10% против 68% в исследовании [8]; $\chi^2=6,10$; $p=0,03$), постоянно её используют 8,6% врачей. Многие респонденты указали на сочетанное применение в первое посещение анестезии и безмышьяковистой пасты (Нон-арсеник, Дебит С), объясняя это необходимостью создания широкого доступа к пульпе для диффузии параформа. По мнению врачей, обоснованием такой схемы является меньшая болезненность последующей процедуры экстирпации пульпы и слабая токсичность параформных паст.

Витальная экстирпация в одно посещение названа методом выбора при диффузном гнойном пульпите, обострении хронических форм пульпита (резкая болевая симптоматика, реакция со стороны верхушечного периодонта).

Частота обнаружения дополнительных КК была самой высокой в молярах – 81,9% ($\chi^2=49,09$; $p=0,0001$), в том числе, нижней челюсти – 41,6%, верхней – 40,3% ($p>0,05$). На втором месте стояли премоляры – 8,4%, нижние резцы – 5,7%. На верхних передних зубах дополнительные КК не выявлены (рис. 2.).

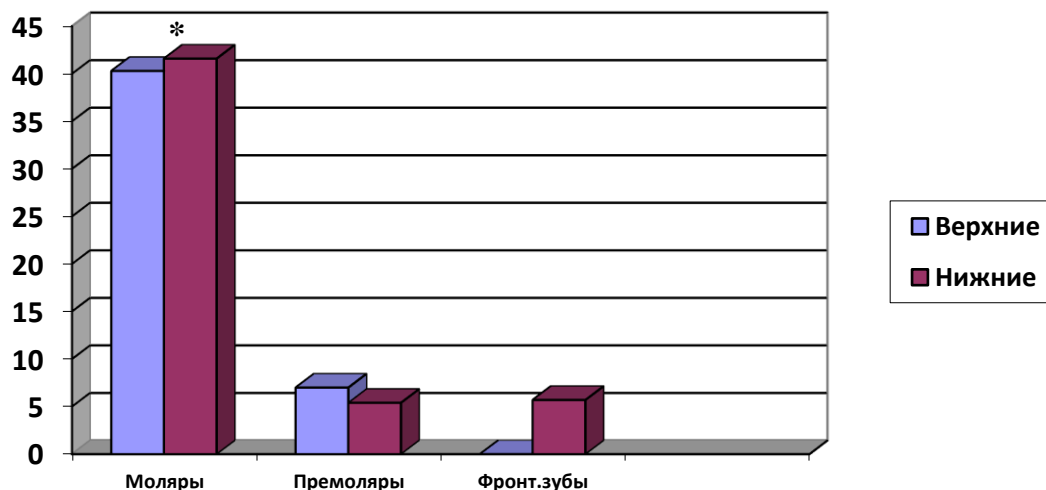


Рис. 2. Частота выявления дополнительных КК.

Примечание: * – различия между молярами и другими группами зубов $p=0,0001$.

Подавляющее число респондентов считают машинную обработку NiTi–файлами основой современного эндодонтического лечения (82,3%; $\chi^2=21,10$; $p=0,002$). Несмотря на огромный выбор современных ротационных инструментов, большинство анкетированных назвали самой эффективной систему файлов Protaper и Protaper next (52%), намного реже – Mtwo (10%), K3 и Profile (6,8%), Reciproc и Race (3%). Основными преимуществами роторных систем указаны качество и скорость формирования КК, стандартизация просвета КК под будущий штифт, отсутствие проталкивания дентинной стружки за апекс.

С полостями роторных файлов сталкивались 20% врачей. В то же время, отсутствие собственного мнения по данному вопросу у 17% анкетированных говорит о том, что эти инструменты они не применяют.

Наиболее часто NiTi–файлы ломались в передних КК нижних моляров и щечных КК верхних моляров (84,9%; $\chi^2=22,7$; $p=0,001$), что респонденты считали достаточно предсказуемым с точки зрения анатомии.

Респонденты называли также частыми причинами поломок файлов превышение числа погружений в канал (42%), спешку в процессе работы (20%), реже – коррозию инструмента, избыточное давление на него (10%).

Наиболее распространенным препаратом выбора при расширении КК является ЭДТА (или препараты, его содержащие) – 96%, хотя 4% респондентов применяли и другие кислоты (эндоЖи № 2, лимонная кислота).

Базовым средством антисептической обработки КК остается гипохлорит натрия и препараты на его основе (89%), далее – хлоргексидин (57%), и в единичных случаях названы эндоЖи-3 (7%), перекись водорода (3%).

Экономические факторы являются решающими в плане выбора методов и средств для постоянной obturation КК. Врачи, работающие в системе ОМС, останавливали свой выбор на достаточно бюджетной латеральной конденсации холодной гуттаперчи (65,7%, $\chi^2=17,10$; $p=0,002$), врачи частной практики предпочитали системы на основе α -гуттаперчи («Термафил», 25,7%) или системы разогретой гуттаперчи (8,6%; $\chi^2=11,10$; $p=0,02$). В анкетах отсутствовали сведения о применении метода пломбирования КК одной пастой (силером).

На первое место среди осложнений эндолечения, согласно опросу, вышел отлом инструмента (66,1%), затем недопломбирование КК (60,4%), и перфорации различного уровня (28,6%; $\chi^2=2,81$; $p=0,02$).

Среди эндодонтических перфораций частота вскрытия фуркации корней составила 45,2%, стенки корня – 40,8%; ($\chi^2=1,81$; $p=0,06$).

Наиболее часто перфорации происходили на молярах обеих челюстей (нижняя - 44,9%; верхняя – 26,1%), в меньшей степени на премолярах – 12,4%; на группе резцов частота составила до 8,6% ($\chi^2=14,41$, $p=0,036$) (Рис.3).

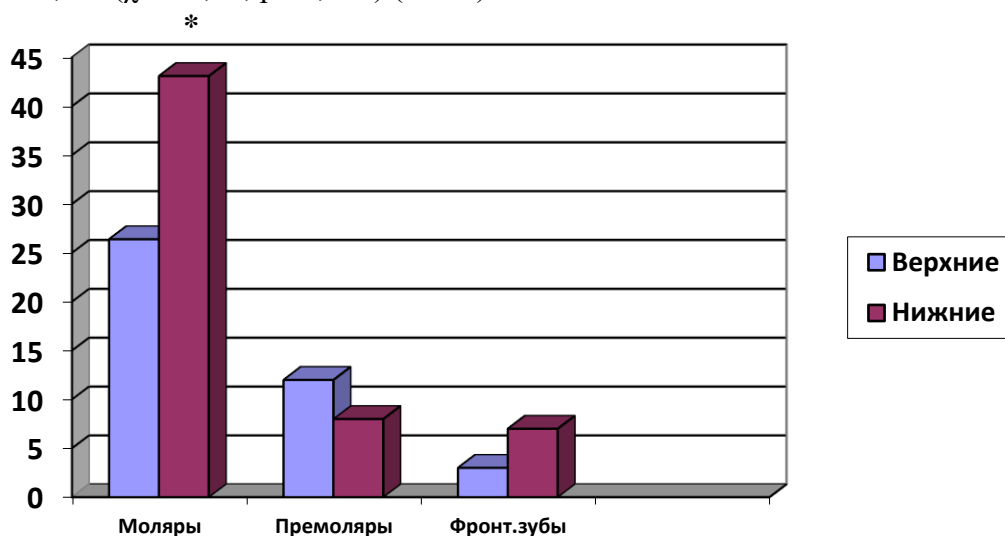


Рис. 3. Распределение перфораций по анатомическим группам зубов.

Примечание: * – статистическая значимость различий между верхними и нижними молярами $p=0,036$

В большинстве случаев при обнаружении эндоперфорации производилось их закрытие материалом МТА Pro Root (31,4%) или его аналогами (Биодентин, Триоксидент – 31,4%), стеклоиономерным цементом (37,2%).

Выводы:

1. Эру токсичной мышьяковистой пасты Спунера в эндодонтии можно считать завершенной.
2. Ведущими методами обработки и подготовки к obturации КК стали ротационные технологии.
3. Самой распространенной ротационной системой названа система Protaper и ее разновидности (Next, Universal) фирмы Dentsply Sirona.
4. Триаду самых частых эндоосложнений составили перелом ротационных файлов, некачественное пломбирование и перфорации КК.
5. Сложная морфология эндодонта жевательных зубов обуславливает высокую частоту переломов файлов и эндодонтических перфораций.
6. МТА Pro Root и его аналоги являются материалом выбора для герметизации эндодонтических перфораций.

Исследования никем не финансировались.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Доля участия каждого автора:

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

Смирницкая М.В. – 25% (сбор, анализ и интерпретация данных).

Кукушкина Е.А. – 25% (сбор, анализ и интерпретация данных).

Список литературы:

1. Боровский Е.В. Состояние эндодонтии в цифрах и фактах. Клиническая стоматология. 2003.1. 38-40.
2. Петрикас А.Ж., Захарова Е.Л., Образцова Ю.Н. Эпидемиологические данные по изучению эндодонтических поражений зубов. Эндодонтия today. 2002. 3-4. 35-37.

3. Коэн С., Бернс Р. Эндодонтия. 8 изд. перераб. и доп. М.: Издательский Дом "STBOOK". 2007. 1021.
4. Tabassum S., Khan F.R. Failure of endodontic treatment: The usual suspects. *Eur J Dent.* 2016. 10.144–7.
5. Airton Oliveira Santos-Jr., Lidiane De Castro Pinto, Jose Francisco Mateo-Castillo, Claudia Ramos Pinheiro. Success or failure of endodontic treatments: A retrospective study. *J Conserv Dent.* 2019. Mar-Apr. 22(2). 129-132. doi: 10.4103/JCD.JCD_507_18.
6. Сирак С.В., Шаповалова И.А., Копылова И.А. Осложнения, возникающие на этапе пломбирования корневых каналов зубов, их прогнозирование и профилактика. *Эндодонтия today.* 2009. 1. 23-25.
7. Пыжьянова М.Н., Соловьева А.М. Ретроспективный анализ эффективности эндодонтического лечения у населения крупного индустриального центра России. *Эндодонтия today.* 2004. 1-2. 12-14.
8. Кукушкин В.Л., Смирницкая М.В., Кукушкина Е.А. Осложнения в эндодонтии (по результатам анкетирования врачей). *Эндодонтия today.* 2011. 1. 65-66.

References:

1. Borovskij E.V. The state of endodontics in facts and figures. *Klinicheskaya stomatologiya.* 2003. 1. 38-40. in Russian.
2. Petrikas A.ZH., Zaharova E.L., Obrazcova YU.N. Epidemiological data on the study of endodontic lesions of the teeth. *Endodontiya today.* 2002. 3-4. 35-37. in Russian.
3. Koen S., Berns R. Endodontics. 8 ed. revised and enlarged. Moscow: Publishing House "STBOOK". 2007. 1021.
4. Tabassum S, Khan FR. Failure of endodontic treatment: The usual suspects. *Eur J Dent.* 2016. 10.144–7.
5. Airton Oliveira Santos-Jr., Lidiane De Castro Pinto, Jose Francisco Mateo-Castillo, Claudia Ramos Pinheiro. Success or failure of endodontic treatments: A retrospective study. *J Conserv Dent.* 2019. Mar-Apr. 22(2). 129-132. doi: 10.4103/JCD.JCD_507_18.
6. Sirak S.V., Shapovalova I.A., Kopylova I.A. Complications arising at the stage of filling the root canals of teeth, their prediction and prevention. *Endodontiya today.* 2009. 1. 23-25. in Russian.
7. Pyzh'yanova M.N., Solov'yeva A.M. Retrospective analysis of the effectiveness of endodontic treatment in the population of a large industrial center of Russia. *Endodontiya today.* - 2004. - № 1-2. - S.12-14. in Russian.
8. Kukushkin V.L., Smirnitskaya M.V., Kukushkina E.A. Complications in endodontics (according to the results of a survey of doctors). *Endodontiya today.* 2011. 1. 65-66. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_51

УДК: 617.51:616-001.31:616-06:575.174.015.3:616-092

Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А.

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПРОГНОЗА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а;**Цель* данной работы – разработать персонализированные молекулярно-генетические критерии прогноза летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга (УГМ).*Материалы и методы.* Проведено обследование 96 пациентов молодого возраста (по классификации ВОЗ) с УГМ II и III степени тяжести. Контрольная группа – 100 практически здоровых резидентов аналогичного пола и возраста. Первую группу (n=86) составили пациенты с благоприятным исходом УГМ (выздоровление) в возрасте 30,0 [26; 34] лет. Вторую (n=10) – пациенты с неблагоприятным исходом (st. letalis) УГМ (средний возраст 31,0 [27,0; 34,5] лет). Из исследования исключались пациенты с другими формами ЧМТ, какой-либо острой и/или хронической сопутствующей патологией, а также лица женского пола. Клинические, лабораторные (полиморфизм генов: FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G), TLR2-753(Arg>Gln) и TLR4-299(Asp>Gly); содержание цитокинов: TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10; лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, МНО и D-димеры) 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.* На основании бинарной логистической регрессии, в уравнение были включены наиболее информативные показатели (полиморфизм гена FII-20210(G>A), гена MTRR-66(A>G), гена PAI-1(5G>4G) и гена TLR4-299(Asp>Gly)) и определена их значимость в структуре модели. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 1,0, специфичность – 0,78, точность – 0,8; площадь под ROC-кривой составляет 0,91 (95% ДИ = 0,84–0,97); p<0,001.*Заключение.* Определение генетического полиморфизма генов FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) и TLR4-299(Asp>Gly) у пациентов с УГМ тяжелой степени может позволить своевременно определить стратификацию риска неблагоприятного исхода, что окажет помощь в разработке тактики лечения данной группы пациентов.*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, прогноз, исход, персонализированная медицина, гены**Miromanov A.M., Stupin Yu.V., Mironova O.B., Miromanova N.A., Vitkovsky Yu.A.
OPPORTUNITIES OF PERSONALIZED PREDICTION OF LETHAL OUTCOME
IN PATIENTS WITH BRAIN CONTUSION***Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000**The purpose* – to develop personalized (genetic) criteria for predicting death in patients with cerebral contusion.*Materials and methods.* 96 young patients (according to WHO classification) with brain contusion (TBI) of II and III severity were examined. Control group - 100 practically healthy residents of the same sex and age. The first group (n=86) consisted of patients with a favorable outcome of brain contusion (recovery) at the age of 30.0 [26; 34] years. The second group (n=10) included patients with an unfavorable outcome (st. letalis) of TBI (mean age 31.0 [27.0; 34.5] years). Patients with other forms of TBI, any acute and/or chronic comorbidity, and females were excluded from the study. Clinical, laboratory (gene polymorphism: FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G), TLR2-753(Arg>Gln) and TLR4-299(Asp>Gly), cytokine content: TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10; lymphocytic-platelet adhesion, INR and D-dimers) and instrumental (craniography, computed tomography) studies were carried out at the inpatient stage of treatment (material was taken for the study on the 3rd day

after injury). Statistical processing of the study results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package.

Results. Based on binary logistic regression, the most informative indicators were included in the equation (polymorphism of the FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) and TLR4-299(Asp>Gly)) and their significance in the structure of the model is determined. The sensitivity of the developed prognostic model is 1.0, the specificity is 0.78, the accuracy is 0.8; the area under the ROC curve is 0.91 (95% CI = 0.84–0.97); $p < 0.001$.

Conclusion. Determination of the genetic polymorphism of the FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G), and TLR4-299(Asp>Gly) genes in patients with severe UGM may allow timely determination of stratification the risk of an unfavorable outcome, which will assist in the development of treatment tactics for this group of patients.

Keywords: traumatic brain injury; cerebral contusion; mortality; predictors; personalized medicine; genes.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) считается наиболее инвалидизирующим из травматических повреждений, почти всегда сопровождающихся 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. ЧМТ, связанная с ушибами головного мозга, повышает риск инвалидности и смерти у пациентов с ЧМТ. 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. УГМ объясняются кровотечением из поврежденных микрососудов во время начального травматического эпизода. Эта концепция предполагает, что образование ушиба может быть связано со скрытой или явной коагулопатией [1].

Предикторы исходов ЧМТ к настоящему моменту до конца не выяснены, и всё больше исследователей осуществляют поиски молекулярно-генетических 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 [2, 3].

Цель исследования – разработать персонализированные молекулярно-генетические критерии прогноза летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга.

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое исследование (случай-контроль) 96 пациентов 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. Контрольная группа – 100 практически здоровых резидентов аналогичного пола и возраста.

Разделение пациентов на группы осуществляли согласно исходу ЧМТ. Первую группу ($n=86$) составили пациенты с благоприятным исходом УГМ (выздоровление) в возрасте 30,0 [26; 34] лет. Вторую ($n=10$) – пациенты с неблагоприятным исходом (st. letalis) УГМ (средний возраст 31,0 [27,0; 34,5] лет).

Критериями включения являлись пациенты с УГМ средней и тяжелой степени тяжести по данным клинической формы и компьютерной томографии головы; молодой возраст по ВОЗ. Из исследования исключались пациенты с другими видами ЧМТ, не входящие в критерии включения, острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями, хроническим алкоголизмом, лица женского пола, а также пациенты и резиденты, получающие антикоагуляционную терапию.

Генетические исследования осуществляли путем определения мутации гена протромбина – *FII-20210(G>A)*, гена фактора V (Лейден) – *FV-1691(G>A)*, гена проконвертина – *FVII-10976(G>A)*, гена фибриногена – *FGB-455(G>A)*, гена метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR-677(C>T)*, гена метионина синтазы редуктазы – *MTRR-66(A>G)*, гена ингибитора активатора плазминогена–1 – *PAI-1(5G>4G)*, гена толл-подобного рецептора-2 – *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* используя наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия).

Концентрацию TNF α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови устанавливали с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) методом иммуноферментного анализа. Содержание ЛТА (лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии), МНО (международного нормализованного отношения) и D-димера определяли стандартными способами.

В работе с пациентами с ЧМТ использовалась общепринятая классификация. Диагноз выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического и неврологического обследования и подтвержден нейровизуализационными методами исследования (КТ). Лечение проводили согласно клиническим рекомендациям [4]. 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) [5, 6]. 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). Для построения модели бинарной логистической регрессии интервальные переменные преобразованы в номинальные. Диагностическая ценность прогностической модели определена путём построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [6].

Результаты и обсуждение. Первым этапом исследования нами выполнено определение носительства генотипов изучаемых полиморфизмов в зависимости от исхода УГМ (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов генов *F2-20210G>A*, *F5-1691G>A*, *F7-10976G>A*, *FGB-455G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTRR-66A>G*, *PAI-1-675 5G>4G*, *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* среди резидентов Забайкальского края в зависимости от исхода УГМ

Генотип	Группа контроля (n=100)	Выздоровление (n=86)	Смерть (n=10)	Тестовая статистика
-20210 G>G гена F2	98 (98/100)	97,7 (84/86)	80 (8/10)	$\chi^2 = 10,21$, df = 2, p = 0,006
-20210 G>A гена F2	2 (2/100)	2,3 (2/86)	20 (2/10)	
-20210 A>A гена F2	0	0	0	
-1691 G>G гена F5	99 (99/100)	96,5 (83/86)	100 (10/10)	$\chi^2 = 2,01$, df = 4, p = 0,74
-1691 G>A гена F5	1 (1/100)	2,3 (2/86)	0	
-1691 A>A гена F5	0	1,2 (1/86)	0	
-10976 G>G гена F7	81 (81/100)	76,7 (66/86)	0	$\chi^2 = 196,53$, df = 4, p < 0,001
-10976 G>A гена F7	19 (19/100)	23,3 (20/86)	0	
-10976 A>A гена F7	0	0	100 (10/10)	
-455 G>G гена FGB	66 (66/100)	43 (37/86)	0	$\chi^2 = 128,9$, df = 4, p < 0,001
-455 G>A гена FGB	27 (27/100)	57 (49/86)	0	
-455 A>A гена FGB	7 (7/100)	0	100 (10/10)	
-677 C>C гена MTHFR	44 (44/100)	39,5 (34/86)	60 (6/10)	$\chi^2 = 2,97$, df = 4, p = 0,56
-677 C>T гена MTHFR	45 (45/100)	52,3 (45/86)	40 (4/10)	
-677 T>T гена MTHFR	11 (11/100)	8,1 (7/86)	0	
-66 A>A гена MTRR	26 (26/100)	26,7 (23/86)	0	$\chi^2 = 23,9$, df = 4, p < 0,001
-66 A>G гена MTRR	47 (47/100)	46,5 (40/86)	0	
-66 G>G гена MTRR	27 (27/100)	26,7 (23/86)	100 (10/10)	
-675 5G>5G гена PAI-1	7 (7/100)	10,5 (9/86)	0	$\chi^2 = 19,95$, df = 4, p = 0,001
-675 5G>4G гена PAI-1	57 (57/100)	60,5 (52/86)	0	
-675 4G>4G гена PAI-1	36 (36/100)	29,0 (25/86)	100 (10/10)	
-753Arg>Arg гена TLR2	65 (65/100)	58,1 (50/86)	0	$\chi^2 = 196,97$, df = 4, p < 0,001
-753Arg>Gln гена TLR2	35 (35/100)	41,9 (36/86)	0	
-753Gln>Gln гена TLR2	0	0	100 (10/10)	
-299Asp>Asp гена TLR4	45 (45/100)	41,9 (36/86)	100 (10/10)	$\chi^2 = 1244$, df = 4, p < 0,014
-299Asp>Gly гена TLR4	45 (45/100)	48,8 (42/86)	0	
-299Gly>Gly гена TLR4	10 (10/100)	9,3 (8/86)	0	

Примечание: p - статистическая значимость различий при p ≤ 0,05

Рассматривая частоту аллелей и генотипов в зависимости от исхода течения УГМ, мы отметили статистически значимое влияние на неблагоприятный (смертельный) исход следующих показателей: -20210A- аллели и -20210A/A генотипа гена *F2-20210G>A*; -10976A- аллели и -10976A/A генотипа гена *F7-10976G>A*; -455A- аллели и -455A/A генотипа гена *FGB-455G>A*; -66G- аллели и -66G/G генотипа гена *MTRR-66A>G*; -675-4G- аллели и -675-4G/4G генотипа *PAI-1-675 5G>4G*; -753Gln аллели и генотипа -753Gln/Gln гена *TLR2-753 Arg>Gln*; -299Asp- аллели и гомозиготного -299AspAsp генотипа гена *TLR4-299Asp>Gly* (табл. 1).

Известно, что около 65% вариабельности исходов ЧМТ остаётся необъяснимой с помощью существующих крупных многофакторных моделей, которые включают в основном немодифицируемые характеристики травмы, выявленные при поступлении. Из этого следует, что генетическая изменчивость всё чаще признаётся важным фактором непостоянства посттравматического ответа организма [7, 8].

Следующим этапом производилось определение некоторых показателей, отражающих состояние иммунитета и гемостаза (табл. 2).

Таблица 2

Содержание некоторых показателей иммунной системы и системы гемостаза у пациентов с УГМ в зависимости от исхода, Ме [P25-P75]

Показатель	Исследуемые группы / Study groups			Тестовая статистика
	Контроль (n=100)	Выздоровление (n=86)	Смерть (n=10)	
IL-1 β (пг/мл)	26,6 [24,8; 28,7]	31,3 [30,5; 31,6]	62,0 [61,2; 64,7]	H=21,1 p<0,001
TNF- α (пг/мл)	24,7 [22,9; 26,7]	29,1 [28,4; 29,4]	59,4 [58,7; 62,2]	H=34,6 p<0,001
IL-4 (пг/мл)	30,9 [30,5; 33,1]	36,0 [35,4; 36,5]	57,7 [56,4; 59,3]	H=33,2 p<0,001
IL-10 (пг/мл)	41,6 [39,3; 43,1]	46,0 [45,6; 46,8]	60,9 [59,2; 62,3]	H=23,2 p<0,001
ЛТА (%)	14,0 [13,7; 15,1]	12,0 [11,5; 12,4]	5,5 [3,3; 6,1]	H=30,7 p<0,001
МНО (МЕ)	1,0 [0,99; 1,0]	1,09 [1,08; 1,12]	0,91 [0,82; 0,91]	H=45,7 p<0,001
D-димер (мкг/мл)	0,28 [0,27; 0,28]	0,28 [0,27; 0,29]	0,42 [0,41; 0,44]	H=28,4 p<0,001

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

У пациентов с неблагоприятным течением УГМ в динамике (ex. letalis) в сопоставлении с группой УГМ с благоприятным течением (выздоровление) уровень IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10 и D-димера значимо превышал контрольные значения в 2, 2, 1,6, 1,3 и 1,5 раза, соответственно. Показатель ЛТА и МНО снижался относительно аналогичного параметра группы контроля в 2,2 и 1,2 раза, соответственно (табл. 2). Таким образом, исследуемые нами показатели объективно отображают как течение тяжести, так и исход при УГМ, что ещё раз подтверждает ведущую роль иммунной системы и системы гемостаза в патогенезе ЧМТ и они могут быть использованы в диагностике неблагоприятного прогноза при УГМ [9].

На основании бинарной логистической регрессии, в уравнение были включены наиболее информативные показатели (полиморфизм гена FII-20210(G>A), гена MTRR-66(A>G), гена PAI-1(5G>4G) и гена TLR4-299(Asp>Gly)) и определена их значимость в структуре модели (табл. 3).

Таблица 3

Значимость показателей бинарной логистической регрессии в структуре разработанной модели

Показатель	B	Exp (B) (95 % CI)	p
Константа	117,595	0,000	< 0,001
FII-20210(G>A)	1,504	4,500	< 0,001
MTRR-66(A>G)	17,750	51155736,47	< 0,001
PAI-1(5G>4G)	17,660	46736428,22	< 0,001
TLR4-299(Asp>Gly)	9,049	8510,324	< 0,001

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$K = \frac{1}{1 + e^{117,6 - 1,5 \times \text{FII} - 17,75 \times \text{MTRR} - 17,66 \times \text{PAI} - 1 - 9,05 \times \text{TLR4}}}$$

где K – вероятность летального исхода у пациентов с УГМ; 117,6 – константа (регрессионный коэффициент b₀); 1,5, 17,75, 17,66 и 9,05 – нестандартизованные коэффициенты b; FII – полиморфизм гена FII-20210(G>A), MTRR – полиморфизм гена MTRR-66(A>G), PAI-1 – полиморфизм гена PAI-1(5G>4G) и TLR4 – полиморфизм гена TLR4-299(Asp>Gly) принимающие значение «0» при наличии нормальной гомозиготы, «1» – при

наличии гетерозиготы и значение «2» – при наличии мутантной гомозиготы; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). При значении $K > 0,15$ имеется высокая вероятность летального исхода. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 1,0, специфичность – 0,78, точность – 0,8; площадь под ROC-кривой составляет 0,91 (95 % ДИ = 0,84–0,97); $p < 0,001$ (рис. 1).

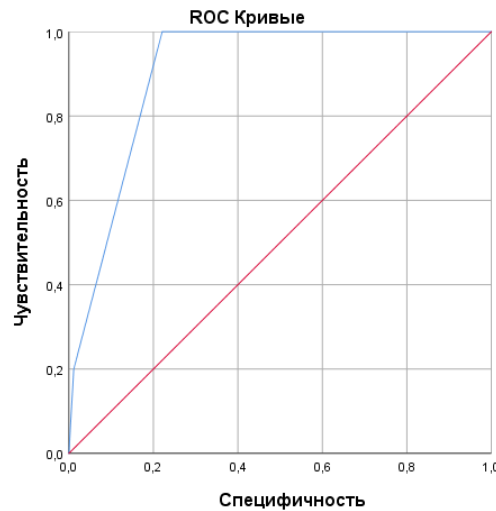


Рис. 1. ROC-анализ вероятности летального исхода при УГМ по значению разработанного коэффициента K

На основании полученных данных нами разработана «Программа для определения риска смерти у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой степени». Набор действий создаётся в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных о носительстве полиморфизма гена F2-20210G>A, полиморфизма гена MTRR-66A/G, PAI-1-675 5G>4G и полиморфизма гена TLR4-299Asp>Gly. Вывод результата расчёта также осуществляется в проекции пользовательского окна, включает определение риска смерти у пациентов с тяжелым ушибом головного мозга как низкий и высокий. При наличии цифрового результата менее 0,15 загорается зеленое окно, при наличии 0,15 и более – красное окно. Программа носит прикладной характер, позволяет определить риск смерти у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой степени, что может способствовать стратификации групп риска и оптимизации тактики их ведения и лечения [10].

Как было сказано выше, характеристики первичной травмы обычно считаются не поддающимися изменению, тогда как уменьшение влияния вторичной травмы может существенно улучшить результаты после ЧМТ. Существующие многовариантные модели прогнозирования клинических исходов ЧМТ для больших популяций пациентов, такие как IMPACT (Международная миссия по прогнозированию и дизайну клинических испытаний в ЧМТ), объясняют примерно 35% варибельности исходов [11].

Так, Kerezoudis P. et al. (2020) при выявлении предикторов смерти у пациентов в возрасте 65 лет и старше включали в модель многовариантной логистической регрессии пол, возраст, расу, представление категории шкалы комы Глазго (ШКГ) (3-8, 9-12 и 13-15), оценку тяжести травмы, наличие коагулопатии, наличие дополнительных кровоизлияний (эпидуральная гематома, интрапаренхиматозная гематома и субарахноидальное кровоизлияние), наличие смещения средней линии > 5 мм и реактивность зрачка (оба, один или отсутствие). В многовариантном анализе категория ШКГ оказалась самым сильным предиктором послеоперационной стационарной летальности, затем следует наличие САК и наличие смещения срединной линии > 5 мм. В разбивке по возрасту смертность увеличилась с 8,0% до 15,4% для 13-15 баллов по шкале ШКГ, примерно до 36% для 9-12 баллов по шкале ШКГ и почти до 60% для 3-8 баллов по шкале ШКГ, особенно среди лиц в возрасте 85 лет и старше [12].

Проведённый ретроспективный когортный анализ детей с тяжелой ЧМТ показал, что возраст ≤ 15 лет связан с более низким уровнем смертности и лучшими функциональными результатами, чем у взрослых. Кроме того, дети, госпитализированные с отсутствующей двигательной реакцией или фиксированными и двусторонне расширенными зрачками, также имеют более низкий уровень смертности и более высокие функциональные результаты, чем взрослые с такими же исходными проявлениями [13].

Другое исследование выявило, что дети с тяжелой ЧМТ, связанной с ДТП, имели высокий уровень смертности. Пациенты, у которых изначально были гипотермия, более низкий балл по двигательным компонентам шкалы комы Глазго (mGCS), удлиненное протромбиновое время, гипергликемия и более высокий балл по Роттердамской КТ в анализах КТ головного мозга, были связаны с госпитальной смертностью. Шкалы mGCS и Rotterdam CT были независимыми предикторами госпитальной летальности [14].

Matovu P et al. (2021) также установлено, что гипотермия и судороги при поступлении могут быть предикторами смертности при тяжелой ЧМТ. У пациентов с ранней гипергликемией после тяжелой ЧМТ, также фиксировалась тенденция к высокой смертности [15].

В этих моделях в основном используются немодифицируемые характеристики травмы (демографические данные, тяжесть, двигательная оценка, зрачковая реактивность с некоторыми дополнительными преимуществами, полученными с помощью компьютерной томографии (КТ) при поступлении, лабораторных данных и повторных инсультов). Таким образом, более 50% изменчивости результатов ЧМТ может быть связано с реакцией хозяина и процессами вторичного повреждения, что даёт огромные возможности для целенаправленного вмешательства [11].

Отёк головного мозга и распространение контузии являются основными детерминантами заболеваемости и смертности после ЧМТ. В исследованиях Jha R.M. et al. (2020) показано, что канал рецептора сульфонилмочевины 1 (SUR1) – временный потенциал рецептора меластатина 4 (TRPM4) – играет ключевую роль в критических процессах вторичного повреждения после ЧМТ [16]. Рецептор 1 сульфонилмочевины (SUR1), кодируемый ABCС8, является членом надсемейства кассетных транспортеров, связывающих аденозинтрифосфат (АТФ), функция которого сама по себе неизвестна. Сам SUR1 является регуляторной субъединицей множества ионных каналов. Он подвергается обязательной ассоциации с различными порообразующими субъединицами (и модулирует их) для создания гетерологичных ионных каналов в нескольких типах клеток, из которых SUR1-KIR6.2, АТФ-чувствительный калиевый канал, исторически был наиболее широко изучен в контексте его активность β -клеток поджелудочной железы и роль в развитии сахарного диабета. SUR1-KIR6.2 опосредует отток калия и гиперполяризует клетки; блокада канала с помощью GLI стимулирует высвобождение инсулина, что приводит к его полезности при лечении сахарного диабета. Следует отметить, что SUR1-KIR6.2 также экспрессируется в ЦНС, в том числе после ЧМТ [17, 18]. Два SNP TRPM4 были связаны с внутричерепной гипертензией после ЧМТ: rs8104571 и rs150391806 [19]. Это были оба редких варианта с частотами минорных аллелей 1% и 0,4% соответственно. Однако, как и в случае с ABCС8, истинное функциональное влияние этих вариантов при ЧМТ в настоящее время остается неизвестным. Следует отметить, что rs150391806 также был связан с нарушениями сердечной проводимости, включая прогрессирующую семейную блокаду сердца и синдром Бругада [19].

Предыдущие исследования генов-кандидатов показали, что полиморфизмы в гене AQP4 связаны с исходом после ЧМТ [20], однако они не оценивали влияние на показатели отека мозга.

Влияние протромботических генов на систему гемостаза исследовано при многих патологических состояниях [21].

Роль генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов (в том числе и TLR4-299(Asp>Gly)) достаточно подробно рассмотрена при течении и исходе ишемического инсульта. Показано, что степень риска развития инсульта связана с более частым

носителем генотипа -299Asp/Asp, тогда как с тяжелым течением ишемического инсульта ассоциировано носительство TLR4-299Asp-аллели в гомозиготном состоянии и способствуют неблагоприятному течению патологического процесса за счет цитокинового дисбаланса [22]. Однако роль носительства аллелей и генотипов генов свертывающей системы крови и генов толл-подобных рецепторов при ЧМТ недостаточно отображено в отечественной и зарубежной литературе.

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. Определение генетического полиморфизма генов FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) и TLR4-299(Asp>Gly) у пациентов с ушибом головного мозга и проведение расчёта по предлагаемой программе ЭВМ может позволить своевременно определить стратификацию риска неблагоприятного исхода. Подтверждение эффектов генетической изменчивости в этом пути может помочь в разработке тактики лечения данной группы пациентов.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР РК 025(11) № 01201251787.

Конфликт интересов не заявляется.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Мироманов А.М. – 20% (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).

Миронова О.Б. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Мироманова Н.А. – 15% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование).

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. 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.
3. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Аверьянова Н.С., Карасева О.В., Арсеньева Е.Н., Лукьянов В.И. и др. Полиморфизм гена АРОЕ и маркеры повреждения мозга в исходах тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. 120(4). 72-80. doi: 10.17116/jnevro202012004172.
4. Нейрохирургия и нейрореаниматология / под ред. В.В. Крылова. Москва : АБВ-пресс. 2018. 783. ISBN 978-5-903018-43-7.
5. Alshogran OY, Al-Delaimy WK. 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.
6. 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: 10.18243/eon/2016.9.7.4.

7. 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.
8. 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.
9. Lisiany 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.
10. Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Мироманова Н.А., Мудров В.А. Программа для определения риска смерти пациентов с ушибом головного мозга / Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614736 Российская Федерация; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. № 2022613361; дата поступления 09.03.2022; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 24.04.2022. 1 с.
11. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D., Andelic N., Bell M.J., Belli A. et al. InTBIR participants and investigators traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017. 16. 987–1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
12. Kerezoudis P., Goyal A., Puffer R.C., Parney I.F., Meyer F.B., Bydon M. Morbidity and mortality in elderly patients undergoing evacuation of acute traumatic subdural hematoma. *Neurosurg Focus*. 2020. 49(4). E22. doi: 10.3171/2020.7.FOCUS20439.
13. 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.
14. Chen C.-H., Hsieh Y.-W., Huang J.-F., Hsu C.-P., Chung C.-Y., Chen C.-C. Predictors of In-Hospital Mortality for Road Traffic Accident-Related Severe Traumatic Brain Injury. *J Pers Med*. 2021. 11(12). 1339. doi: 10.3390/jpm11121339.
15. Matovu P., Kirya M., Galukande M., Kiryabwire J., Mukisa J., Ocen W. et al. Hyperglycemia in severe traumatic brain injury patients and its association with thirty-day mortality: a prospective observational cohort study in Uganda. *Peer J*. 2021. 9. e10589. doi: 10.7717/peerj.10589. eCollection 2021.
16. Jha R.M., Bell J., Citerio G., Hemphill J.C., Kimberly W.T., Narayan R.K. et al. Role of Sulfonylurea Receptor 1 and Glibenclamide in Traumatic Brain Injury: A Review of the Evidence. *Int J Mol Sci*. 2020. 21(2). 409. doi: 10.3390/ijms21020409.
17. Gerzanich V., Stokum J.A., Ivanova S., Woo S.K., Tsybalyuk O., Sharma A. et al. Sulfonylurea receptor 1, transient receptor potential cation channel subfamily M member 4, and Kir6.2: Role in hemorrhagic progression of contusion. *J. Neurotrauma*. 2019. 36. 1060–1079. doi: 10.1089/neu.2018.5986.
18. Castro L., Noelia M., Vidal-Jorge M., Sánchez-Ortiz D., Gándara D., Martínez-Saez E. et al. Kir6.2, the pore-forming subunit of ATP-sensitive K⁺ channels, is overexpressed in human posttraumatic brain contusions. *J. Neurotrauma*. 2019. 36(1). 165-175. doi: 10.1089/neu.2017.5619.
19. Jha R.M., Desai S.M., Zusman B.E., Koleck T.A., Puccio A.M., Okonkwo D.O. et al. Downstream TRPM4 polymorphisms are associated with intracranial hypertension and statistically interact with Abcc8 polymorphisms in a prospective cohort of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2019. 36(11). 1804–1817. doi: 10.1089/neu.2018.6124.
20. 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.

21. Montagnana M., Lippi G., Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol.* 2017. 1646. 113-135. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_9.
22. 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: 06.02.2023).

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. 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.
3. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Averianova N.S., Karaseva O.V., Arsenieva E.N., Lukyanov V.I. et al. APOE gene polymorphism and markers of brain damage in the outcomes of severe traumatic brain injury in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020. 120(4). 72-80. doi: 10.17116/jnevro202012004172. in Russian.
4. Neurosurgery and neuroreanimatology / edited by V.V. Krylov. Moscow: ABV-press. 2018. 783. ISBN 978-5-903018-43-7. in Russian.
5. Alshogran OY, Al-Delaimy WK. 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.
6. 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: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Miromanov A.M., Stupin Yu.V., Miromanova N.A., Mudrov V.A. Certificate of state registration of the computer program No. 2022614736 Russian Federation. Program for determining the risk of death in patients with cerebral contusion / Chita State Medical Academy. No. 2022613361; date of receipt 09.03.2022 ; date of state registration in the register of computer programs 24.04.2022. 1 p. in Russian.
11. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D., Andelic N., Bell M.J., Belli A. et al. InTBIR participants and investigators traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017. 16. 987–1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
12. Kerezoudis P., Goyal A., Puffer R.C., Parney I.F., Meyer F.B., Bydon M. Morbidity and mortality in elderly patients undergoing evacuation of acute traumatic subdural hematoma. *Neurosurg Focus.* 2020. 49(4). E22. doi: 10.3171/2020.7.FOCUS20439.
13. 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.
14. Chen C.-H., Hsieh Y.-W., Huang J.-F., Hsu C.-P., Chung C.-Y., Chen C.-C. Predictors of In-Hospital Mortality for Road Traffic Accident-Related Severe Traumatic Brain Injury. *J Pers Med.* 2021. 11(12). 1339. doi: 10.3390/jpm11121339.

15. Matovu P., Kirya M., Galukande M., Kiryabwire J., Mukisa J., Ocen W. et al. Hyperglycemia in severe traumatic brain injury patients and its association with thirty-day mortality: a prospective observational cohort study in Uganda. *Peer J.* 2021. 9. e10589. doi: 10.7717/peerj.10589. eCollection 2021.
16. Jha R.M., Bell J., Citerio G., Hemphill J.C., Kimberly W.T., Narayan R.K. et al. Role of Sulfonylurea Receptor 1 and Glibenclamide in Traumatic Brain Injury: A Review of the Evidence. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(2). 409. doi: 10.3390/ijms21020409.
17. Gerzanich V., Stokum J.A., Ivanova S., Woo S.K., Tsybalyuk O., Sharma A. et al. Sulfonylurea receptor 1, transient receptor potential cation channel subfamily M member 4, and Kir6.2: Role in hemorrhagic progression of contusion. *J. Neurotrauma.* 2019. 36. 1060–1079. doi: 10.1089/neu.2018.5986.
18. Castro L., Noelia M., Vidal-Jorge M., Sánchez-Ortiz D., Gándara D., Martínez-Saez E. et al. Kir6.2, the pore-forming subunit of ATP-sensitive K⁺ channels, is overexpressed in human posttraumatic brain contusions. *J. Neurotrauma.* 2019. 36(1). 165-175. doi: 10.1089/neu.2017.5619.
19. Jha R.M., Desai S.M., Zusman B.E., Koleck T.A., Puccio A.M., Okonkwo D.O. et al. Downstream TRPM4 polymorphisms are associated with intracranial hypertension and statistically interact with Abcc8 polymorphisms in a prospective cohort of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2019. 36(11). 1804–1817. doi: 10.1089/neu.2018.6124.
20. 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.
21. Montagnana M., Lippi G., Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol.* 2017. 1646. 113-135. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_9.
22. Krokhalova Y.A., Strambovskaya 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> (date of access: 06.02.2023). in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_62

УДК 575.174.015.3:616-002.78

¹Мишко М.Ю., ¹Кушнаренко Н.Н., ²Медведева Т.А.,
¹Мироманова Н.А., ¹Караваяева Т.М., ¹Гайдукова Т.В.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕПАРАЦИИ ДНК APEX1 С РАЗВИТИЕМ ПОДАГРЫ

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

²Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Российская Федерация, г. Москва, ул. Сосненский стан, дом 8, стр. 11, 108814

Цель исследования. Изучить распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса T444G rs1130409 гена репарации ДНК APEX1 у больных подагрой и оценить их ассоциацию с вероятностью развития заболевания в популяции русских Забайкальского края.

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов (69 мужчин и 11 женщин) с подагрой. Диагноз подагры выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. Контрольную группу составили 46 здоровых лиц соответствующего возраста. По национальной принадлежности все обследуемые являлись русскими, родившимися и проживающими на территории Забайкальского края. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови с использованием комплекта реагентов «ДНК-Экспресс Кровь» («Литех», Россия). Все пациенты были генотипированы для выявления полиморфизма локуса T444G rs1130409 гена APEX1. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценены критерием χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с подагрой рассчитаны показатели отношения шансов (Odds Ratio, OR) с оценкой 95%-ного доверительного интервала (Confidence Interval, CI).

Результаты. При исследовании полиморфизма T444G гена APEX1 у больных подагрой обнаружено статистически значимое увеличение частоты гомозиготного генотипа G/G (27,5% против 9%; $\chi^2=6,3$; $p=0,01$; OR=3,98; CI95%=1,28-12,4). В группе больных подагрой мужского пола отмечается более высокая частота мутантного аллеля G по сравнению с контрольной группой (53,6% против 4%; $\chi^2=5,66$; $p=0,01$; OR=2,24; CI95%=1,14-4,40) и статистически значимое уменьшение частоты аллеля T (46,4% против 96% соответственно; $\chi^2=5,66$; $p=0,01$, OR=0,45, CI95%=0,23-0,87).

Заключение. Обнаружены различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса APEX1 T444G rs1130409 у больных подагрой и здоровых респондентов. Наличие генотипа G/G повышает вероятность подагры в 3,9 раза. У респондентов мужского пола носительство аллеля дикого типа (T) оказывает протективное влияние, в то время как носительство минорного аллеля было ассоциировано с увеличением вероятности развития заболевания. Полученные данные указывают на возможную роль полиморфизма гена APEX1 T444G rs1130409 в патогенезе развития подагры.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, генетический полиморфизм, APEX1, гены пуринового обмена, гены репарации ДНК.

¹Mishko M. Yu., ¹Kushnarenko N.N., ²Medvedeva T.A.,

¹Miromanova N.A., ¹Karavaeva T.M., ¹Gaidukova T.V.

ASSOCIATIONS OF THE APEX1 T444G DNA REPAIR GENE WITH THE GOUT DEVELOPMENT

¹Chita State Medical Academy, Chita, Gorky str., 39A, 672000;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Russian Federation,
Moscow, Sosnensky Stan str., 8, building 11, 108814

Objective. To study the frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus T444G rs1130409 of the APEX1 DNA repair gene in patients with gout and to evaluate their association with the gout development in the Russian population in the Trans-Baikal Territory.

Materials and methods. 80 patients (69 men and 11 women) with gout were examined. The diagnosis of gout was made in accordance with the ACR/EULAR classification criteria, 2015. The control group consisted of 46 persons of the appropriate age. According to nationality all the subjects were Russians, born and living in the territory of the Trans-Baikal Territory. The material for the study was DNA isolated from whole peripheral blood leukocytes using the DNA-Express Blood kit (Litech, Russia). All patients were genotyped to determine the polymorphism of the T444G rs1130409 locus of the APEX1 gene. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 software registry. The correspondence of genotype distribution to the Hardy-Weinberg equilibrium was checked by χ^2 criterion. Differences in the frequency of alleles and genotypes between groups were assessed by Pearson's χ^2 test. To assess the association of genotypes and alleles with gout, high odds ratios (Odds Ratio, OR) were calculated with a 95% confidence interval (Confidence Interval, CI).

Results. In the study of T444G polymorphism of the APEX1 gene in patients with gout a statistically significant increase in the frequency of the homozygous genotype G/G (27.5% vs. 9%; $\chi^2=6.3$; $p=0.01$; OR=3.98; CI 95%=1.28-12.4) were found. In the group of male patients with gout, there is a higher frequency of the mutant G allele compared to the control group (53.6% vs. 4%; $\chi^2=5.66$; $p=0.01$; OR=2.24; CI95%=1, 14-4.40) and a statistically significant decrease in the frequency of the T allele (46.4% vs. 96%; $\chi^2=5.66$, $p=0.01$, OR=0.45, CI95%=0.23-0, 87).

Conclusion. Differences were found in the distribution of allele and genotype frequencies of the APEX1 T444G rs1130409 polymorphic locus in patients with gout and healthy respondents. The presence of the G/G genotype G increases the risk of gout by 3.9 times respectively. In male respondents, the carriage of the wild-type (T) allele has a protective effect, while the carriage of the minor allele was associated with an increased likelihood of developing the disease. The data obtained indicate the possible role of the APEX1 T444G rs1130409 gene polymorphism in the pathogenesis of gout.

Key words: gout, uric acid, genetic polymorphism, APEX1, purine metabolism genes, DNA repair genes.

Учитывая наблюдающийся в последние годы рост заболеваемости подагрой среди пациентов молодого и среднего возраста [1, 2], можно отметить, что проблема ранней диагностики и выявления новых предикторов заболевания является достаточно перспективным направлением. Рост заболеваемости среди лиц молодого возраста обусловлен большой распространенностью внешнесредовых факторов, ассоциированных с подагрой, при этом значение генетических факторов в развитии заболевания до настоящего момента остается недостаточно изученным.

В настоящее время интерес к гиперурикемии (ГУ) и подагре обусловлен определением подагры как коморбидного метаболического заболевания, ассоциированного с развитием инсулинорезистентности, нарушениями углеводного и липидного обменов. Кроме того, ГУ часто приводит к формированию хронической болезни почек, артериальной гипертензии, которые также могут быть ассоциированы с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом у больных с ГУ и подагрой [3-6].

Несмотря на тенденции к увеличению заболеваемости подагрой в последние десятилетия, сроки диагностики заболевания по разным данным составляют от 2-3 до 6-8 лет с момента дебюта заболевания, что существенно повышает сердечно-сосудистые риски в данной когорте больных [7].

В связи с этим проблема ранней диагностики подагры и выявления молекулярно-генетических предикторов, детерминирующих развитие заболевания, представляет перспективное направление.

В доступной литературе исследования по поиску генетических маркёров развития подагры в мире немногочисленны [8-11]. В российской науке исследований, посвящённых этой теме, практически нет [12-14].

В настоящее время установлены корреляции между генами репарации ДНК (в том числе мутациями гена APEX1) и развитием онкозаболеваний, болезней преждевременного старения [15, 16]. Немногочисленные работы указывают на ассоциацию данного гена с развитием артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа [17, 18]. Однако работ о взаимосвязи мутации генов репарации ДНК с риском развития ГУ и подагры в доступной литературе не найдено. Ранее нами было показано участие свободнорадикальных процессов как в патогенезе самой болезни, так и в развитии осложнений, в том числе и сердечно-

сосудистых [19]. Наиболее чувствительной мишенью оксидативного стресса является ДНК – основной источник эндогенных пуринов образующихся при распаде нуклеотидов под действием свободнорадикального окисления (СРО). Поскольку дефицит реутилизации пуриновых азотистых оснований в условиях дисфункции генов репарации ДНК может привести к гиперпродукции мочевой кислоты (МК), обоснованным становится поиск генов-кандидатов, ответственных за повреждение и повышение чувствительности ДНК к продуктам СРО у когорты больных подагрой.

Цель исследования. Изучить распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса T444G rs1130409 гена репарации ДНК *APEX1* у больных подагрой и оценить их ассоциацию с вероятностью развития заболевания в популяции русских Забайкальского края.

Материалы и методы. Проведено обследование 125 мужчин и женщин, находившихся на лечении в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита». Из них всем требованиям отбора для настоящего исследования соответствовали 80 человек, которые и явились объектом более углубленного изучения. Медиана возраста пациентов составила 54,0 [45,0; 65,0] года (мужчин – 53,0 [41,5; 66,2], женщин – 55,6 [45,2; 67,0]). Когорты мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту ($p = 0,09$). Соотношение мужчин и женщин в основной группе 69:11 (6,3:1). Работа проводилась с учетом Конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996), Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 74 от 06.11.2015).

В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом подагры. Диагноз выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. По национальной принадлежности все обследуемые относились к популяции русских, родившихся и проживающих на территории Забайкальского края. Принадлежность к популяционной группе определялась по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения (согласно рекомендациям 8-го Международного Симпозиума в 1980 г., Лос-Анджелес, США).

Критериями исключения из исследования явились первичный остеоартроз, ревматоидный артрит, другие кристаллические артропатии, дебют артериальной гипертензии до возникновения подагрического артрита, сердечная недостаточность (острая, хроническая IIБ и III стадии), гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, использование некоторых лекарственных средств (цитостатики, тиазидные диуретики и другие), хронический алкоголизм, злокачественные образования, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, заболевания почек (поликистозная болезнь, хронический гломерулонефрит), тяжелая печеночная и почечная недостаточность (5-я стадия хронической болезни почек), лимфо- и миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения), психические заболевания, психоорганический синдром, возраст менее 18 и старше 65 лет.

У половины пациентов подагра дебютировала в возрасте от 40 до 49 лет, у 35% – в возрасте старше 50 лет (35,2%), каждый пятый резидент испытал первый приступ заболевания в возрасте моложе 40 лет. Более половины (52,6%) наших пациентов страдали подагрой от 1 до 5 лет, каждый четвертый (25,4%) от 6 до 10 лет и 22% имели более анамнез заболевания более 10 лет. Среди пациентов 57,5% имели рецидивирующее, 42,5% – хроническое течение подагры. Больные с хроническим течением отличались ранним дебютом заболевания, вовлечением в процесс большего количества суставов, высокой интенсивностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) во время обострения подагры и более высоким уровнем МК сыворотки крови. Характеристика больных подагрой в зависимости от характера течения заболевания представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных подагрой (Me [Q1; Q3])

Показатели	Характер течения подагры		p
	Хроническое n = 34 (42,5%)	Рецидивирующее n = 46 (57,5%)	
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л	628 [553,0; 682,5]	502,0 [443,0; 581,0]	0,001
Уровень МК мочи, мкмоль/л	3721,0 [3118,0; 4468,0]	3452,0 [2860,0; 4258,5]	0,089
Возраст дебюта подагры (Me)	42,5 [36,5; 51,5]	55,2 [48,6; 62,5]	0,043
Количество пораженных суставов	6 [4,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,004
Количество атак в год	7 [5,0; 8,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,002
Медиана длительности течения артрита, дни	7,0 [4,0; 15,0]	3,0 [1,5; 5,0]	0,003
Интенсивность боли по ВАШ	68,0 [52,5; 74,0]	54,5 [47,0; 65,0]	0,048

Примечание: МК – мочевая кислота; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; p – уровень статистически значимых различий по сравнению с рецидивирующей подагрой.

Всем пациентам выполнены общеклинические и молекулярно-генетические исследования. Мочевую кислоту сыворотки крови и мочи определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В случае регулярного приема пациентом аллопуринола терапия отменялась на 3-4 дня, после чего производился забор анализов. При приеме пациентами препаратов, влияющих на обмен МК (диуретиков, малых доз аспирина, лозартана, амлодипина), они отменялись на 3-4 дня.

Контрольную группу составили 46 здоровых пациентов, сопоставимых по возрасту (медиана возраста составила 52,6 [43,8; 62,3] года), у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании не выявлено патологических отклонений от принятых в регионе нормативов. Соотношение мужчин и женщин в контрольной группе 25:21(1,2:1). По национальной принадлежности все обследуемые относились к популяции русских, родившихся и проживающих на территории Забайкальского края.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории НИИ Молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Взятие крови из локтевой вены у обследуемых больных производилось натощак в стерильных условиях. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови с использованием комплекта реагентов «ДНК-Экспресс Кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя. Респонденты основной и контрольной группы были генотипированы для выявления полиморфизма гена апуриновой/апириимидиновой эндонуклеазы 1 человека (APEX1 T444G rs1130409) с помощью набора Научно-производственной фирмы «Литех» методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени.

Полимеразную цепную реакцию ДНК проводили на ПЦР-амплификаторе ДТ-96 (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Амплификацию ДНК проводили по следующему алгоритму: начальная денатурация в течение 3 минут при 95 °С, далее 40 циклов денатурации с интервалом 15 секунд при 95 °С, отжиг и элонгация – 40 секунд при 63 °С.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0, on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях “случай-контроль”» (<http://84.201.145.131/index.php>).

Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценены критерием χ^2 Пирсона, при необходимости вводилась поправка Йетса на непрерывность. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с подагрой рассчитаны показатели отношения шансов (odds ratio, OR), с оценкой 95%-ного доверительного интервала (confidence interval, CI). Значение OR=1 показывало отсутствие ассоциации; OR>1 свидетельствовало о положительной ассоциации заболевания с признаком (фактор повышенного риска); OR<1 рассматривалось

как отрицательная ассоциация (фактор пониженного риска). При анализе использованы аддитивная и рецессивная модели наследования.

Количественные данные представлены в виде медианы (Me), а также 1 и 3 квартилей (интерквартильный размах указан в скобках). Значимость различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. При исследовании полиморфизма гена *APEX1* T444G rs1130409 распределение всех гомозиготных и гетерозиготных мутаций в основной и контрольной группах соответствовало закону Харди-Вайнберга. Частоты аллелей и генотипов в группах не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$) (таблица 2, 3).

Таблица 2

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма T444G гена *APEX1* по равновесию Харди-Вайнберга в группе больных подагрой

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
Генотип T/T	0,213	0,220	0,06	0,81
Генотип T/G	0,513	0,498		
Генотип G/G	0,275	0,282		

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест.

Таблица 3

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма T444G гена *APEX1* по равновесию Харди-Вайнберга в группе контроля

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
Генотип T/T	0,283	0,357	2,08	0,15
Генотип T/G	0,630	0,481		
Генотип G/G	0,087	0,162		

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест.

При исследовании полиморфизма T444G гена *APEX1* у больных подагрой (таблица 4) обнаружено статистически значимое увеличение частоты гомозиготного генотипа G/G (27,5% против 9%; $\chi^2=6,3$; $p=0,01$; OR=3,98; CI95%=1,28-12,4), что позволяет предположить участие данного полиморфизма в развитии подагры.

Таблица 4

Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма *APEX1* T444G rs1130409

Ген, генотипы, n (частота)	Пациенты с подагрой (n=80)	Группа контроля (n=46)	χ^2 , p	OR [CI]
Генотипы				
T/T	17 (21,3%)	13 (28%)	$\chi^2=0,79$; $p=0,37$	0,69 [0,29-1,58]
T/G	41 (51,2%)	29 (63%)	$\chi^2=1,65$; $p=0,19$	0,62 [0,29-1,29]
G/G	22 (27,5%)	4 (9%)	$\chi^2=6,3$; $p=0,01$	3,98 [1,28-12,4]
Всего	80	46		
Аллели				
T	75 (46,9%)	55 (59,8%)	$\chi^2=3,89$; $p=0,04$	0,59 [0,35-0,99]
G	85 (53,1%)	37 (40,2%)	$\chi^2=3,89$; $p=0,04$	1,68 [1,00-2,83]
Всего	160	92		

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал (confidence interval).

При изучении половых различий полиморфизма T444G гена *APEX1* rs1130409 у больных подагрой не было обнаружено статистически значимых изменений в группе женщин, в отличие от пациентов мужского пола (таблица 5). Возможно, это связано с небольшим

объемом выборки и при увеличении количества респондентов в группе женщин были бы получены соответствующие изменения.

Таблица 5

Частота распределения генотипов и аллелей *APEXI* T444G у больных подагрой в зависимости от пола

Генотипы n	Мужчины с подагрой (n=69)	Группа контроля (n=25)	χ^2 , p	OR [CI]	Женщины с подагрой (n=11)	Группа контроля (n=21)	χ^2 , p	OR [CI]
Генотипы								
T/T	15 (21,7%)	10 (40%)	$\chi^2=3,13$ p=0,08	0,42 [0,16-1,11]	2 (18,2%)	5 (23,8%)	$\chi^2=0,13$ p=0,71	0,71 [0,11-4,44]
T/G	34 (49,3%)	13 (52%)	$\chi^2=0,05$ p=0,82	0,89 [0,36-2,24]	7 (63,6%)	14 (66,7%)	$\chi^2=0,03$ p=0,86	0,88 [0,19-4,03]
G/G	20 (29%)	2 (8%)	$\chi^2=4,5$ p=0,03	4,69 [1,01-21,8]	2 (18,2%)	2 (9,5%)	$\chi^2=0,49$ p=0,48	2,11 [0,25-17,48]
Всего	69	25			11	21		
Аллели								
T	64 (46,4%)	33 (96%)	$\chi^2=5,66$ p=0,01	0,45 [0,23-0,87]	11 (50%)	24 (57,1%)	$\chi^2=0,29$ p=0,59	0,75 [0,27-2,11]
G	74 (53,6%)	17 (4%)	$\chi^2=5,66$ p=0,01	2,24 [1,14-4,40]	11 (50%)	18 (42,9%)	$\chi^2=0,29$ p=0,59	1,33 [0,47-3,75]

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал (confidence interval).

Частота мажорного аллеля у мужчин с подагрой была практически в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (46,4 против 96% соответственно; $\chi^2=5,66$, p=0,01, OR=0,45, CI95%=0,23-0,87). В то же время минорный аллель G статистически значимо чаще встречался в основной группе мужчин по сравнению с группой контроля (53,6 против 4% соответственно; $\chi^2=5,66$, p=0,01, OR=2,24, CI95%=1,14-4,40). Следовательно, можно предположить, что носительство минорного аллеля G ассоциировано с развитием подагры, а наличие в генотипе «дикого» аллеля T обуславливает протективное действие (таблица 5).

Обсуждение. Роль полиморфизма генов системы репарации ДНК и контроля клеточного цикла подробно изучена в этиологии и патогенезе онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии [15-18]. Однако влияние полиморфизмов данных генов на развитие ГУ и подагры практически не исследовано. При анализе литературы нами не было встречено работ, указывающих на вовлеченность генов репарации ДНК в развитие подагры.

Результаты ряда исследований доказывают, что у пациентов с ГУ и подагрой значительно высока интенсивность процессов перекисного окисления, что вносит свой вклад в патогенез заболевания и развитие осложнений [20, 21]. В свою очередь, накопление свободных радикалов может приводить к повреждению биологических макромолекул, в том числе ДНК [22, 23].

Причиной повреждения ДНК, кроме активных форм кислорода, могут также быть различные эндогенные или внешние воздействия, включая действие УФ-лучей, высокой температуры, изменение pH, действие различных ксенобиотиков, токсинов.

Ежедневно у человека возникает около 50 тысяч однонитевых разрывов, более 8 тысяч окисленных и алкилированных оснований, и еще в общей сложности чуть более 100 сложных повреждений (двунитевые разрывы, межмолекулярные ковалентные сшивки ДНК-ДНК и

ДНК-белок). Также каждый день от 2 до 3 тысяч пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов в каждой клетке (на гаплоидный геном) теряют свои азотистые основания сформированием Apurinic/apurimidinic sites (АП-сайты) с сохранением только фосфодиэфирной связи и дезоксирибозы. Скорость образования пиримидиновых АП-сайтов, в отличие от пуриновых, примерно в 2 раза ниже [23, 24].

Гены репарации ДНК играют жизненно важную роль в поддержании геномной целостности, производя репарацию ДНК посредством различных механизмов, которые включают эксцизионную и пострепликативную репарации, вырезание поврежденных нуклеотидов, репарацию одно- и двунитевых разрывов, репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов [23, 25]. Несмотря на то, что каждая соматическая клетка теряет за сутки примерно до 10 000 пуринов и пиримидинов, благодаря системе репарации из 1000 повреждений ДНК различного типа лишь 1 приводит к мутации.

Доказанной является связь метаболизма пуриновых азотистых оснований с метаболизмом мочевой кислоты [22].

Как известно, МК является продуктом распада пуриновых нуклеотидов, как эндогенных, так и поступающих с пищей. Запасы МК в организме 1000 мг, которые при подагре увеличиваются в 10 раз.

При катаболизме пуриновых нуклеотидов сохраняется циклическая структура азотистого основания, которая в последующем окисляется с образованием МК, в норме элиминирующейся из организма почками. Гиперпродукция МК, опосредованная как внешними, так и эндогенными факторами приводит к развитию подагры [22].

В настоящее время известно более 100 генов, участвующих в репарации ДНК [25]. Генетические мутации, затрагивающие однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) данных генов, могут нарушать процесс репарации ДНК и приводить к генетической нестабильности.

Избыточный распад пуриновых азотистых оснований в условиях сниженной активности ключевых ферментов репарации ДНК, может приводить к гиперпродукции МК. В свою очередь, МК представляет собой одновременно и активатор перекисного окисления липидов, и антиоксидант [21, 26], она может быть медиатором свободнорадикальных реакций с пероксидом [27], а также способна катализировать окисление адреналина. Доказанная активация процессов СРО в условиях ГУ может вносить свой вклад в процессы повреждения ДНК, замыкая таким образом порочный круг.

Принимая во внимание, что подагра является полиэтиологичным заболеванием с доказанным участием свободнорадикальных процессов как в патогенезе самой болезни, так и в развитии осложнений (в первую очередь сердечно-сосудистых), в качестве гена-кандидата развития заболевания в работе нами был исследован локус rs1130409 T444G гена апуриновой-апиримидиновой эндонуклеазы 1 человека.

Apurinic/apurimidinic (AP) эндонуклеаза (*APE*, *APE1*, *APEX1*, *APEN*, *APEX*, *APX*, *REF1*), принадлежит к большому семейству нуклеаз, родственных ExoIII *Escherichia coli* [23, 28], картирована на 14 хромосоме в локусе 14q11.2 и состоит из четырех интронов и пяти экзонов, смысловая часть длиной 954 нм кодирует 318 аминокислот [28].

Основная AP-эндонуклеаза человека – полифункциональный фермент. *APEX1* участвует в эксцизионной репарации ДНК, исправляя поврежденные азотистые основания и спонтанно возникающие AP-сайты. *APEX1* осуществляет эндонуклеазное расщепление ДНК с 5'-стороны от AP-сайта с формированием одноцепочечного разрыва и образованием 3'-ОН-группы и 5'-дезоксирибозофосфата [23]. Помимо эндонуклеазной активности *APEX1* также обладает 3'-фосфодиэстеразной, 3'-фосфатазной и 3'-5'-экзонуклеазной активностями [29]. Также доказано, что данный фермент представляет собой окислительно-восстановительный фактор (Ref-1), причем проявляется эта функция *APEIX* независимо от участия в репарации ДНК [23, 29].

В общей сложности изучено 18 полиморфизмов гена *APEX1*, наибольшая роль в нарушениях процессов репарации ДНК принадлежит полиморфизму Asp148Glu [29]. Данный полиморфизм обусловлен заменой T>G в 148 кодоне 5 экзона, что приводит к замене

аспарагиновой кислоты глутаминовой кислотой, приводя к снижению функции *APEX1*, с нарушением репаративной активности поврежденной свободными радикалами кислорода ДНК [30, 31].

При изучении полиморфизма локуса T444G апуриновой/апириимидиновой эндонуклеазы 1 человека, нами были установлены различия в распределении частот аллелей и генотипов у больных подагрой и здоровых респондентов. Носительство генотипа G/G ассоциировано с повышением вероятности развития подагры в 3,98 раза. На выборке респондентов мужского пола получены данные о возможном протективном влиянии мажорного аллеля изученного полиморфизма гена *APEX1* на формирование предрасположенности к подагре, в то время как носительство минорного аллеля G можно рассматривать как предиктор развития заболевания у пациентов мужского пола.

Таким образом, изучение генов, регулирующих репарацию ДНК у больных подагрой, позволит установить вероятную их роль в развитии ГУ и симптомов заболевания, уточнить новые молекулярно-генетические звенья патогенеза, разработать программу превентивных мер в соответствии с новыми принципами модели 5П медицины.

Заключение. В ходе проведенного исследования были полученные данные, указывающие на возможную роль полиморфизма гена *APEX1* T444G rs1130409 в патогенезе развития подагры. Однако поскольку указанные взаимосвязи были получены нами впервые, а аналогичных исследований в мировой литературе не найдено, данный вопрос требует дальнейшего и более тщательного изучения на более крупных выборках и на совокупности других популяций.

Информация о финансировании. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

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

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Мишко М.Ю. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, написание текста статьи).

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

Медведева Т.А. – 10% (научное редактирование, техническое редактирование).

Мироманова Н.А. – 20% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Караваева Т.М. – 15% (научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гайдукова Т.В. – 5% (научное редактирование, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Сухих Ж.Л., Штонда М.В., Петров С.А., Воробьева Е.П. Подагра: современные аспекты диагностики и лечения. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. 5(11). 79-89.
2. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. Проблемы практической ревматологии. 2013. 51(5). 569-573. DOI 10.14412/1995-4484-2013-1550.
3. Цурко В.В., Громова М.А., Червякова Ю.Б., Копелев А.А. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: современные аспекты терапии. Лечебное дело. 2019. 1. 14-19. DOI 10.24411/2071-5315-2019-12085.

4. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. Проблемы практической ревматологии. 2013. 51(6). 703-710. DOI 10.14412/1995-4484-2013-703-10.
5. Леяхова М.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. 11(4). 355-358. DOI 10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358.
6. Singh J.A., Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities/ *Semin Arthritis Rheum*. 2020. 50 (3S). S11-S16. DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
7. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. Терапевтический архив. 2019. 91(5). 120-128. DOI 10.26442/00403660.2019.05.000232.
8. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015. 17 (1). 98. DOI 10.1186/s13075-015-0609-2.
9. Zheng M., Ma J.W. Research progress in the genetics of hyperuricaemia and gout. *Yi Chuan*. 2016 Apr. 38(4). 300-13. DOI: 10.16288/j.ycz.15-385.
10. Chen C.J., Tseng C.C., Yen J.H., et al. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Sci Rep*. 2018. 8(1). 3137. DOI 10.1038/s41598-018-21425-7.
11. Nakatochi M., Kanai M., Nakayama A., et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. *Commun Biol*. 2019. 2. 115. DOI 10.1038/s42003-019-0339-0.
12. Кушнарченко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведева Т.А., Витковский Ю.А. Полиморфизм гена ABCG2 у больных подагрой в Забайкальском крае. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. 8(2). 77-86. DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86.
13. Мишко М.Ю., Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А. Анализ межгенных взаимодействий, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края. *Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание*. 2020. 4. 96-109. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2020-god/944/14.html> (дата обращения: 14.11.2022). DOI 10.52485/19986173_2020_4_96.
14. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Гусева И.А., Желябина О.В., Самаркина Е.Ю., Коновалова Н.В., Варламов Д.А. Связь полиморфизма Q141K гена ABCG2 с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (пилотное исследование). *Современная ревматология*. 2021. 15(6). 55-60. DOI 10.14412/1996-7012-2021-6-55-60.
15. Peng Q., Lu Y., Lao X. et al. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Diagnostic Pathology*. 2014. 9. 108. DOI 10.1186/1746-1596-9-108.
16. Das S., Nath S., Bhowmik A., Ghosh S.K., Choudhry Y. Association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of upper aero-digestive tract and gastrointestinal cancers: a metaanalysis. *SpringerPlus*. 2016. 5. 227. DOI 10.1186/s40064-016-1858-5.
17. Naganuma T., Nakayama T., Sato N., et al. Haplotype-Based Case–Control Study on Human Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1/Redox Effector Factor-1 Gene and Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2010. 23(2). 186-191. DOI 10.1038/ajh.2009.221.
18. Das S., Purkayastha S., Roy H., Sinha A., Choudhry Y. Polymorphisms in DNA repair genes increase the risk for type 2 diabetes mellitus and hypertension. *BioMol Concepts*. 2018. 9. 80-93. DOI 10.1515/bmc-2018-0008.
19. Кушнарченко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование [диссертация ... док. мед. наук]. Чита.: ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия». 2012.
20. Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Роль изменений жирнокислотного состава мембран эритроцитов в формировании нарушений

кардиогемодинамики у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности. Российский кардиологический журнал. 2018. 23(5). 49-55. DOI 10.15829/1560-4071-2018-5-49-55.

21. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018. 484. 150-163. DOI 10.1016/j.cca.2018.05.046.
22. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016. 213. 8-14. DOI 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
23. Дырхеева Н.С., Лебедева Н.А., Лаврик О.И. AP эндонуклеаза 1 – ключевой фермент репарации апуриновых/апириимидиновых сайтов. Обзор. *Биохимия*. 2016. 81(9). 1198-1216.
24. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017. 58(5). 235-263. DOI 10.1002/em.22087.
25. Bokhari B., Sharma S. Stress Marks on the Genome: Use or Lose? *Int J Mol Sci*. 2019. 20(2). 364. DOI 10.3390/ijms20020364.
26. Weber D., Stuetz W., Toussaint O., et al. Associations between Specific Redox Biomarkers and Age in a Large European Cohort: The MARK-AGE Project/ *Oxid Med Cell Longev*. 2017. 2017. 1401452. DOI 10.1155/2017/1401452.
27. Luo C., Lian X., Hong L., et al. High Uric Acid Activates the ROS-AMPK Pathway, Impairs CD68 Expression and Inhibits OxLDL-Induced Foam-Cell Formation in a Human Monocytic Cell Line, THP-1. *Cell Physiol Biochem*. 2016. 40 (3-4). 538-548. DOI 10.1159/000452567.
28. Yan Z., Yuan Z., Ni J., Gu L., Shen Y. Crystal structure of the crenarchaeal ExoIII AP endonuclease SisExoIII reveals a conserved disulfide bond endowing the protein with thermostability. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. 490(3). 774-779. DOI 10.1016/j.bbrc.2017.06.116.
29. Esadze A., Rodriguez G., Cravens S.L., Stivers J.T. AP-Endonuclease 1 Accelerates Turnover of Human 8-Oxoguanine DNA Glycosylase by Preventing Retrograde Binding to the Abasic-Site Product. *Biochemistry*. 2017. 56(14). 1974-1986. DOI 10.1021/acs.biochem.7b00017.
30. Lai Y., Jiang Z., Zhou J., Osemota E., Liu Y. AP endonuclease 1 prevents the extension of a T/G mismatch by DNA polymerase β to prevent mutations in CpGs during base excision repair. *DNA Repair (Amst)*. 2016. 43. 89-97. DOI 10.1016/j.dnarep.2016.03.006.
31. Ito H., Matsuo K., Hamajima N., et al. Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis*. 2004. 25(8). 1395-1401. DOI 10.1093/carcin/bgh153.

References:

1. Suhih Zh.L., Shtonda M.V., Petrov S.A., Vorob'eva E.P. Gout: modern aspects of diagnosis and treatment. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e*. 2014. 5(11). 79-89. in Russian.
2. Denisov I.S., Eliseev M.S., Barskova V.G. Gout outcomes. A review of literature. Part 1. Gout: Epidemiology, risk factors, course of the disease with the development of chronic tophus form. *Rheumatology Science and Practice*. 2013. 51(5). 569-573. DOI 10.14412/1995-4484-2013-1550. in Russian.
3. Tsurko V.V., Gromova M.A., Chervyakova Yu.B., Kopelev A.A. Hyperuricemia and Cardiovascular Diseases: Modern Aspects of Therapy. *Lechebnoe delo*. 2019. 1. 14-19. DOI 10.24411/2071-5315-2019-12085. in Russian.
4. Denisov I.S., Eliseev M.S., Barskova VG. Gout outcomes. Literature review. Part II. Comorbid diseases, risk of developing cardiovascular catastrophes and death in gout patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2013. 51(6). 703-710. DOI 10.14412/1995-4484-2013-703-10. in Russian.
5. Ledyakhova M.V., Nasonova S.N., Tereshchenko S.N. Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015. 11(4). 355-358. DOI 10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358. in Russian.
6. Singh J.A., Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities/ *Semin Arthritis Rheum*. 2020. 50 (3S). S11-S16. DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.

7. Eliseev M.S., Novikova A.M. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive*. 2019. 91(5). 120-128. DOI 10.26442/00403660.2019.05.000232. in Russian.
8. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015. 17 (1). 98. DOI 10.1186/s13075-015-0609-2.
9. Zheng M., Ma J.W. Research progress in the genetics of hyperuricaemia and gout. *Yi Chuan*. 2016 Apr. 38(4). 300-13. DOI 10.16288/j.ycz.15-385.
10. Chen C.J., Tseng C.C., Yen J.H., et al. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Sci Rep*. 2018. 8(1). 3137. DOI 10.1038/s41598-018-21425-7.
11. Nakatochi M., Kanai M., Nakayama A., et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. *Commun Biol*. 2019. 2. 115. DOI 10.1038/s42003-019-0339-0.
12. Kushnarenko N.N., Mishko M.Yu., Medvedeva T.A., Vitkovsky Yu.A. ABCG2 gene polymorphism in patients with gout in Zabaikalsky krai. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019. 8(2). 77-86. DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86. in Russian.
13. Mishko M. Yu., Kushnarenko N. N., Medvedeva T. A. Analysis of intergenic interactions predisposing to gout among the russian population of the Trans-Baikal territory. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik : jelektronnoe nauchnoe izdanie*. 2020. 4. 96-109. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2020-god/944/14.html> (date of the application: 14.11.2022). DOI 10.52485/19986173_2020_4_96. in Russian.
14. Eliseev M.S., Chikina M.N., Guseva I.A., Zhelyabina O.V., Samarkina E.Yu., Konovalova N.V., Varlamov D.A. Association of the Q141K polymorphism of the ABCG2 gene with the effectiveness of urate-lowering therapy in patients with gout (a pilot study). *Modern Rheumatology Journal*. 2021. 15(6). 55-60. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-55-60. in Russian.
15. Peng Q., Lu Y., Lao X., et al. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Diagnostic Pathology*. 2014. 9. 108. DOI 10.1186/1746-1596-9-108.
16. Das S., Nath S., Bhowmik A., Ghosh S.K., Choudhry Y. Association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of upper aero-digestive tract and gastrointestinal cancers: a metaanalysis. *SpringerPlus*. 2016. 5. 227. DOI 10.1186/s40064-016-1858-5.
17. Naganuma T., Nakayama T., Sato N., et al. Haplotype-Based Case–Control Study on Human Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1/Redox Effector Factor-1 Gene and Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2010. 23(2). 186-191. DOI 10.1038/ajh.2009.221.
18. Das S., Purkayastha S., Roy H., Sinha A., Choudhry Y. Polymorphisms in DNA repair genes increase the risk for type 2 diabetes mellitus and hypertension. *BioMol Concepts*. 2018. 9. 80-93. DOI 10.1515/bmc-2018-0008.
19. Kushnarenko N.N. Cardiovascular disorders in men with gout: clinical features, mechanisms of development, prognosis [dissertation]. Chita. Chita State Medical Academy. 2012. in Russian.
20. Kushnarenko N.N., Medvedeva T.A., Govorin A.V., Mishko M.Yu. The role of fatty acid contents of erythrocytes membranes in cardiohemodynamics disorder in gout patients with insulin resistance syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018. 23(5). 49-55. DOI 10.15829/1560-4071-2018-5-49-55. in Russian.
21. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018. 484. 150-163. DOI 10.1016/j.cca.2018.05.046.
22. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016. 213. 8-14. DOI 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
23. Dyrkheeva N.S., Lebedeva N.A., Lavrik O.I. AP endonuclease 1 is a key enzyme in repair of apurine/apyrimidine sites. Review. *Biochemistry*. 2016. 81(9). 1198-1216. in Russian.
24. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017. 58(5). 235-263. DOI 10.1002/em.22087.

25. Bokhari B., Sharma S. Stress Marks on the Genome: Use or Lose? *Int J Mol Sci.* 2019. 20(2). 364. DOI 10.3390/ijms20020364.
26. Weber D., Stuetz W., Toussaint O., et al. Associations between Specific Redox Biomarkers and Age in a Large European Cohort: The MARK-AGE Project/ *Oxid Med Cell Longev.* 2017. 2017. 1401452. DOI 10.1155/2017/1401452.
27. Luo C., Lian X., Hong L., et al. High Uric Acid Activates the ROS-AMPK Pathway, Impairs CD68 Expression and Inhibits OxLDL-Induced Foam-Cell Formation in a Human Monocytic Cell Line, THP-1. *Cell Physiol Biochem.* 2016. 40 (3-4). 538-548. DOI 10.1159/000452567.
28. Yan Z., Yuan Z., Ni J., Gu L., Shen Y. Crystal structure of the crenarchaeal ExoIII AP endonuclease SisExoIII reveals a conserved disulfide bond endowing the protein with thermostability. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. 490(3). 774-779. DOI 10.1016/j.bbrc.2017.06.116.
29. Esadze A., Rodriguez G., Cravens S.L., Stivers J.T. AP-Endonuclease 1 Accelerates Turnover of Human 8-Oxoguanine DNA Glycosylase by Preventing Retrograde Binding to the Abasic-Site Product. *Biochemistry.* 2017. 56(14). 1974-1986. DOI 10.1021/acs.biochem.7b00017.
30. Lai Y., Jiang Z., Zhou J., Osemota E., Liu Y. AP endonuclease 1 prevents the extension of a T/G mismatch by DNA polymerase β to prevent mutations in CpGs during base excision repair. *DNA Repair (Amst).* 2016. 43. 89-97. DOI 10.1016/j.dnarep.2016.03.006.
31. Ito H., Matsuo K., Hamajima N., et al. Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis.* 2004. 25(8). 1395-1401. DOI 10.1093/carcin/bgh153.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_74

УДК 616-092.4 : 616.311.4

¹ Фефелов А.А., ² Баясхаланова Ц.Б., ² Терешков П.П., ² Фефелова Е.В., ² Цыбиков Н.Н.**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ТКАНЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ У КРЫС**¹ ГАУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника», 672027, Россия,

г. Чита ул. Угданская, 8;

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

Цель исследования: оценить морфологические и иммуногистохимические параметры пародонта крысы в модели экспериментального пародонтита.

Материалы и методы исследования. Экспериментальный пародонтит формировали у самцов крыс породы Wistar в возрасте 18–20 недель и весом 200–300 г. Пародонтит моделировали путем отслойки десны концом копьевидного скальпеля (№ 11) в сочетании с инъекциями 10% раствора этилового спирта с 0,25% раствором новокаином в течении 7 дней. Воспалительный процесс оценивался морфологическими и гистологическими методами.

В сыворотке крови и гомогенате тканей пародонта определяли уровень цитокинов с помощью системы мультиплексного анализа (США). Гистологические срезы делали на уровне резцов обеих челюстей, окрашивали гематоксилин-эозином и иммуногистохимически кроличьими моноклональными антителами (SP7).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллисса. Достоверность различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера.

Результаты исследования. На седьмые сутки эксперимента десна приобрела цианотичный оттенок, наблюдался её значительный отек. Гистологически зафиксировано наличие пародонтального кармана, инфильтрация тканей лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, утолщение слоя эпителия десны, разрушение периодонта и резорбция костных балок альвеол. Отмечался рост уровня цитокинов у крыс, в большей степени в сыворотке крови. Наиболее выраженный прирост зарегистрирован у TNF α и IFN γ , а минимальное увеличение отмечалось со стороны IL 6. Выявлено, что число макрофагов и В-лимфоцитов увеличилось одинаково в 8,5 раз ($p=0,000001$), количество Т-лимфоцитов возросло в 5,5 раз ($p=0,000001$).

Заключение. В модели хронического пародонтита нами показано, что наблюдается активация всех звеньев иммунной системы, с преобладанием гуморального звена иммунной системы, проявляющаяся возрастанием уровней цитокинов как в сыворотке крови, так и тканях и увеличением числа иммунокомпетентных клеток в тканях пародонта.

Ключевые слова: экспериментальный пародонтит, цитокины, иммуногистохимия, ответ иммунной системы.

¹ Fefelov A.A., ² Bayaskhalanova Ts.B., ² Tereshkov P.P., ² Fefelova E.V., ² Tsybikov N.N.**MORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN TISSUES DURING
EXPERIMENTAL PARODONTITIS IN RATS**¹ Regional Dental Clinic, 8 Ugdanskaya str., Chita, Russia, 672027;² Chita State Medical Academy, 39 A Gorky str., Chita, Russia, 672000

The purpose of the study: to evaluate the morphological and immunohistochemical parameters of the rat periodontium in the model of experimental periodontitis.

Materials and methods. Experimental periodontitis was formed in male Wistar rats aged 18–20 weeks and weighing 200–300 g. Periodontitis was modeled by detaching the gums with the end of a spear-shaped scalpel (No. 11) in combination with injections of 10% ethanol solution with 0.25% novocaine solution in within 7 days. The inflammatory process was assessed morphologically and histologically. In blood serum and homogenate of periodontal tissues, the level of cytokines was determined using a multiplex analysis system (USA). Histological sections were made at the level of the incisors of both jaws, stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemically with rabbit monoclonal antibodies (SP7). Statistical data processing was

carried out using one-way Kruskal-Wallis analysis of variance. Significance of differences between groups (p) was assessed using pairwise comparisons of Dwass-Steele-Critchlow-Fligner.

Research results. On the seventh day of the experiment, the gum acquired a cyanotic hue, its significant edema was observed. Histologically, the presence of a periodontal pocket, infiltration of tissues with leukocytes, macrophages, fibroblasts, thickening of the gingival epithelium, destruction of the periodontium and resorption of the bone beams of the alveoli were recorded. There was an increase in the concentrations of cytokines in rats, to a greater extent in the blood serum. The most pronounced increase was in TNF α and IFN γ , the minimum increase was observed in IL 6. It was found that the number of macrophages and B-lymphocytes increased equally by 8.5 times ($p=0.000001$), the number of T-lymphocytes increased by 5.5 times ($p=0.000001$).

Conclusion. In the model of chronic periodontitis, we have shown that there is activation of all parts of the immune system, with a predominance of the humoral part of the immune system, manifested by an increase in the levels of cytokines both in blood serum and tissues and an increase in the number of immunocompetent cells in periodontal tissues.

Key words: experimental periodontitis, cytokines, immunohistochemistry, immune response.

Хронический пародонтит относится к наиболее распространенным заболеваниям во всем мире с общей распространенностью от 11,2% до 52% [1-2]. Пародонтит является основной причиной потери зубов у взрослых, оказывая последующее влияние на жевательную дисфункцию человека, его качество жизни и самооценку [3]. Лечение хронического пародонтита в большинстве случаев успешно, однако до 30% пациентов с умеренным хроническим пародонтитом невосприимчивы к традиционной терапии пародонтита [4]. Поэтому понимание патогенеза хронического пародонтита может способствовать улучшению лечения пациентов.

К причинам хронического пародонтита чаще относят развивающийся дисбиоз полости рта [5-6]. Существует мнение, что причинным фактором данного заболевания может выступать генетический полиморфизм, приводящий к избыточной активации иммунного ответа, что приводит к повреждению и деградации соединительной ткани и потере альвеолярной кости [7]. Разрушенный матрикс, в свою очередь, служит питательными веществами для дисбиотической микробной популяции. Антигенпрезентирующие клетки реагируют как на патоген-ассоциированный антиген (Pathogen-Associated Molecular Pattern, PAMP), так и на молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMP), что сопровождается синтезом специфических цитокинов и хемокинов, привлекающих в очаг повреждения нерезидентные лейкоциты, такие как нейтрофилы [8]. Полиморфноядерные лейкоциты являются короткоживущими клетками и погибают в больших количествах. Их массовая гибель является одной из ведущих причин деградации тканей пародонта [9]. Активированные тучные клетки, в свою очередь, продуцируют оксид азота (NO), кислые фосфатазы, металлопротеиназы (ММР) и некоторые цитокины, такие как TNF α [10]. NK-клетки, в свою очередь, индуцируют созревание дендритных клеток, и являются источником TNF- α и IL-2. Стимулированные макрофаги могут способствовать разрастанию фибробластов, повреждению тканей и резорбции костей, за счет повышенной секреции матриксных металлопротеиназ и коллагеназ одновременно с провоспалительными цитокинами [11].

Специфический иммунный ответ осуществляется В- и Т-лимфоцитами. Считается, что CD8+ Т-клетки могут играть супрессорную роль, поскольку они могут регулировать другие клетки иммунной системы. В эксперименте было показано, что CD8+ регуляторные Т-клетки уменьшают остеокластогенез и модулируют местный иммунный ответ [12]. Vártova и др. (2000) описали, что у лиц, невосприимчивых к заболеваниям пародонта, повышена активность Th1-лимфоцитов. Напротив, у пациентов с пародонтитом, в основном, активированы Th2-клетки [13]. Другое исследование, проведенное на крысах Вистар, показало, что прогресс гингивита связан с увеличением числа активированных Th17-лимфоцитов [14].

Первичные цитокины, продуцируемые подгруппами Th1 и Th17, способствуют выработке TNF- α , IL-1 β , IL-17 α индуцирующие резорбцию кости [15]. В-лимфоциты, трансформируясь в плазматические клетки, синтезируют антитела и цитокины, обеспечивая

работу гуморального звена иммунной системы. Однако, продукция плазматическими клетками таких цитокинов, как TNF- α , IL-6, IL-10, MMP, RANKL может способствовать деградации тканей пародонта и остеокластогенезу [12].

Выяснение тонких механизмов, ответственных за деградацию тканей пародонта и резорбцию костной ткани необходимо для поиска перспективных терапевтических подходов, направленных на модулирование реакции воспаления при хроническом пародонтите.

Цель исследования: оценить морфологические и иммуногистохимические параметры пародонта крысы в модели экспериментального пародонтита.

Материалы и методы исследования. Экспериментальный пародонтит формировали у самцов крыс породы Wistar в возрасте 18-20 недель и весом 200-300 г. Животные находились в условиях 12-часового цикла свет-темнота при $23 \pm 3^\circ\text{C}$, влажности воздуха $55 \pm 15\%$, освещении от 150 до 300 люкс и имели свободный доступ к пище и воде. Эксперимент проводился в соответствии с национальными рекомендациями для ухода и использования лабораторных животных, одобренных Комитетом по этике животных.

Животные были разделены на две группы по 10 особей в каждой группе: животные с экспериментальным пародонтитом и контрольная группа.

Пародонтит моделировали путем отслойки десны концом копьевидного скальпеля (№ 11) в сочетании с инъекциями 10% раствора этилового спирта с 0,25% раствором новокаином в течении 7 дней [1].

Наличие воспалительного процесса оценивалось в баллах:

0 – здоровая десна;

1 балл – воспаление легкой степени: невыраженный отёк, незначительное изменение цвета, отсутствие кровотечения при зондировании;

2 балла – воспаление средней степени: заметный отёк и покраснение тканей пародонта, кровоточивость при зондировании;

3 балла – воспаление тяжелой степени: выраженное покраснение, наличие язв, отёка и обильное кровотечение.

Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. Производили забор крови с отделением сыворотки крови и тканей. Часть тканей гомогенизировали, центрифугировали, забирали супернатант для определения цитокинов. Другую часть – фиксировали в 4% формальдегиде (pH 7,5) в течение 12 часов при 4°C , а затем переносили в декальцинирующий раствор с 0,5 М ЭДТА-Na (pH 7,5-8,0) на 4 недели, после чего осуществлялась заливка их в парафин. Гистологические срезы делались на уровне резцов обеих челюстей и окрашивались гематоксилин-эозином и иммуногистохимически. Иммуногистохимическое окрашивание проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом [17]. Срезы всех исследуемых групп окрашивали кроличьими моноклональными антителами (SP7) (abcam, 16669, Кембридж, Великобритания) в разведении 1:100. Парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм погружали в ксилол для удаления парафина. Дегидратацию проводили в спирте убывающей степени, а затем дважды промывали дистиллированной водой в течение пяти минут. Эндогенные пероксидазы блокировали применением 5% перекиси водорода в течение десяти минут. Извлечение антигена и разведение антител проводили в соответствии с инструкциями производителя. Срезы инкубировали с первичным антителом (CD 3, CD 20, CD 68, S100) в течение 60 мин при 25°C , затем промывали и вновь инкубировали в течение 30 мин с биотинилированным вторичным антителом. В качестве хромогена использовали 3'-диаминобензидин (Dako, Glostrup, Дания) при pH 7,0 в течение трех минут. Срез отрицательного контроля из каждой группы инкубировали с фосфатно-солевым буфером (PBS) без добавления первичных антител.

Определение концентрации цитокинов (IL 1 β , IL 17 α , IL 10, IL 6, TNF α , INF γ) в плазме крови крыс проводили с помощью системы мультиплексного анализа «Rat Inflammation Panel» соответствующих аналитов для крыс компании «Biolegend» (США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускала-Уолисса. Результаты в таблицах представлены как

медиана (Me) и (25; 75) процентиль. Достоверность различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Результаты исследования. Ткани пародонта контрольной группы животных не имели ни клинических, ни гистологических изменений. В первые сутки эксперимента ткани пародонта опытных крыс имели здоровый вид, светло-розовый цвет. Десна была прочно прикреплена к подлежащим структурам, её свободный край имел чёткий контур, повторяющий цементно-эмалевое соединение соседних зубов. На седьмые сутки эксперимента десна приобрела цианотичный оттенок, наблюдался значительный отёк. Её свободный край стал неровным.

Гистологически мы наблюдали наличие пародонтального кармана, инфильтрацию тканей лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, утолщение слоя эпителия десны, отек и разрушение периодонта (рис. 1, 2) и резорбцию костных балок альвеол.

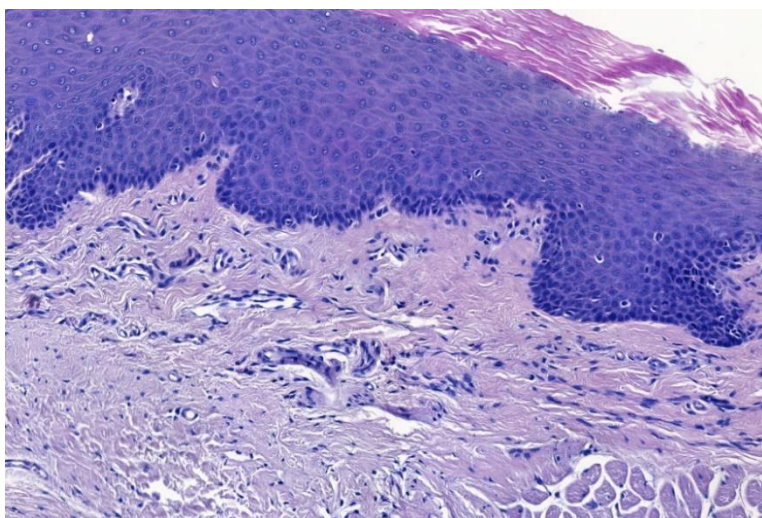


Рис. 1. Здоровая ткань пародонта. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 400. Фото автора.

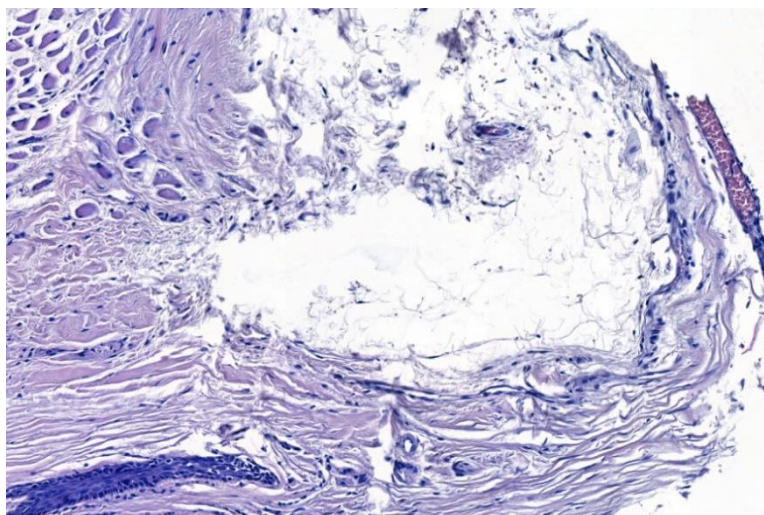


Рис. 2. Ткань пародонта в зоне повреждения. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 400. Фото автора.

Пародонтит считается остеоиммунным заболеванием. Сосудистые, клеточные, восстановительные реакции тканей пародонта зависят в первую очередь от характера иммунного ответа на повреждение [18]. Оценить характер иммунного ответа позволяет уровень цитокинов, число иммунокомпетентных клеток в тканях. Нами наблюдался более выраженный рост концентраций цитокинов у крыс с моделированным пародонтитом в сыворотке крови (табл. 1), в большей степени у TNF α и IFN γ – более чем в 160 раз ($p=0,00001$ и $p=0,000001$). Минимальное увеличение содержания изучаемых БАВ наблюдалось со стороны IL 6 – в 11 раз в сыворотке крови ($p=0,000001$) и в 3,8 раз в тканях пародонта ($p=0,000001$).

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови и гомогенате тканей пародонта у экспериментальных животных, Me (25; 75 перцентили)

Показатели	Контрольная группа	Крысы с развившимся пародонтитом	Тест Крускалла-Уоллиса
IL 1 β , пг/мл сыворотки	23,8 (22,8; 24,7)	1460,0 (1005,0; 3488,1)	$X^2=72,3$, $p<0,001$
IL 1 β , пг/г ткани	22,4 (21,2; 23,7)	987,0 (571; 1580,0)	$X^2=73,7$, $p<0,001$
IL 6, пг/мл сыворотки	191,0 (167,0; 204,4)	2208,1 (1451,1; 2851,1)	$X^2=68,2$, $p<0,001$
IL 6, пг/г ткани	207,0 (199,1; 214,1)	792,4 (523,0; 1161,0)	$X^2=65,8$, $p<0,001$
IL 10, пг/мл сыворотки	37,8 (34,9; 39,1)	2010,0 (806,0; 4492,0)	$X^2=68,4$, $p<0,001$
IL 10, пг/г ткани	38,0 (34,9; 40,2)	1267,1 (777,1; 3440,2)	$X^2=67,2$, $p<0,001$
IL 17 α , пг/мл сыворотки	25,2 (21,3; 35,9)	1205,1 (898,1; 1883,2)	$X^2=72,0$, $p<0,001$
IL 17 α , пг/г ткани	41,4 (36,8; 46,0)	311,0 (243,0; 417,1)	$X^2=68,7$, $p<0,001$
TNF α , пг/мл сыворотки	11,9 (11,2; 12,5)	1948,2 (1733,0; 2677,1)	$X^2=74,0$, $p<0,001$
TNF α , пг/г ткани	11,7 (11,0; 12,1)	560,3 (493,1; 602,3)	$X^2=71,6$, $p<0,001$
IFN γ , пг/мл сыворотки	11,1 (10,3; 11,6)	1862,4 (1589,6; 2310,6)	$X^2=72,0$, $p<0,001$
IFN γ , пг/г ткани	10,6 (8,62; 11,4)	208,0 (148,0; 375,1)	$X^2=69,9$, $p<0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля.

При изучении динамики иммунокомпетентных клеток выявлено, что число макрофагов и В-лимфоцитов увеличилось одинаково в 8,5 раз ($p=0,000001$). В то время, как количество Т-лимфоцитов возросло лишь в 5,5 раз ($p=0,000001$) (табл. 2). Это свидетельствует о вовлеченности в патологический процесс всех звеньев иммунной системы с преобладанием гуморального звена.

Иммуногистохимические параметры пародонта экспериментальных животных,
Me (25; 75 перцентили)

Показатели	Контрольная группа	Крысы с развившемся пародонтитом	Тест Крускала-Уоллиса
CD 3, % от общего числа лимфоцитов	6,0 (4,8; 8,0)	33,5 (27,5; 41,5)	$X^2=68,4$, $p<0,001$
CD 20, % от общего числа лимфоцитов	4,0 (3,0; 6,3)	34,5 (28,8; 45,0)	$X^2=686,2$, $p<0,001$
CD 68, % от общего числа мононуклеаров	5,5 (4,0; 7,0)	47,0 (35,8; 57,5)	$X^2=68,3$, $p<0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля.

Показано, что активированные Т-хелперы (Th1, Th2 и Th17) могут продуцировать различные провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-25 и IL-17 α , которые влияя на дендритные клетки, нейтрофилы и В-лимфоциты, повышают их функцию. IL 17 α , ответственен не только за активацию аутоиммунных процессов, но и за резорбцию костной ткани [19]. В-лимфоциты с одной стороны продуцируют антитела для распознавания бактериальных компонентов, с другой – синтез аутоантител к коллагену, фибронектину и ламинину, что способствует локальной деструкции пародонта. Кроме этого, считается что В-лимфоциты, у пациентов с заболеваниями пародонта могут способствовать хроническому системному воспалению за счет секреции ими IL-8 и IL-1 β [20].

Заключение. Таким образом, в модели хронического пародонтита нами показано, что наблюдается активация всех звеньев иммунной системы, с преобладанием гуморального звена иммунной системы, проявляющаяся возрастанием уровней цитокинов как в сыворотке крови, так и тканях и увеличением числа иммунокомпетентных клеток в тканях пародонта. Полученные данные представляются перспективными для разработки новых иммунотерапевтических технологий лечения хронического пародонтита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Фефелов А.А. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Баясхаланова Ц.Б. – 20% (проведение гистологического и иммуногистохимического исследования, анализ и интерпретация полученных данных).

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

Фефелова Е.В. – 15% (проведение статистического анализа, анализ и интерпретация полученных данных, доработка текста статьи).

Цыбиков Н.Н. – 15% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

- Richards D. Review finds that severe periodontitis affects 11% of the world population. Evid Based Dent. 2014. 15(3). 70-1. doi: 10.1038/sj.ebd.6401037.
- Tabassum A., Madi M., Alabdulaziz A., Al Nasrallah Y., Alabdulaziz M., Ahmad Siddique I., Kazmi F. Prevalence of periodontitis based on retrospective radiographic evaluation at dental hospital in Eastern Province of Saudi Arabia: A retrospective study. Saudi Dent J. 2022. 34(8). 788-794. doi: 10.1016/j.sdentj.2022.11.006.
- Al-Nasser L., Lamster I.B. Prevention and management of periodontal diseases and dental caries in the older adults. Periodontol 2000. 2020. 84(1). 69-83. doi: 10.1111/prd.12338.
- Colombo A.P., Bennet S., Cotton S.L., Goodson J.M., Kent R., Haffajee A.D., Socransky S.S., Hasturk H., Van Dyke T.E., Dewhirst F.E., Paster B.J. Impact of periodontal therapy on the subgingival microbiota of severe periodontitis: comparison between good responders and

- individuals with refractory periodontitis using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol.* 2012. 83(10). 1279-87. doi: 10.1902/jop.2012.110566.
5. Dahlen G., Basic A., Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Clin Med.* 2019. 8(9). 1339. doi: 10.3390/jcm8091339.
 6. Bertolini M., Costa R.C., Barão V.A.R., Cunha Villar C., Retamal-Valdes B., Feres M., Silva Souza J.G. Oral Microorganisms and Biofilms: New Insights to Defeat the Main Etiologic Factor of Oral Diseases. *Microorganisms.* 2022. 10(12). 2413. doi: 10.3390/microorganisms10122413.
 7. Pan W., Wang Q., Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019. 11(3). 30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z.
 8. Clark D., Radaic A., Kapila Y. Cellular Mechanisms of Inflammation and Periodontal Disease. *Front Dent Med.* 2022. 3. 844865. doi: 10.3389/fdmed.2022.844865.
 9. Khoury W., Glogauer J., Tenenbaum H.C., Glogauer M. Oral inflammatory load: Neutrophils as oral health biomarkers. *J Periodontal Res.* 2020. 55(5). 594-601. doi: 10.1111/jre.12758.
 10. Shamsavari M., Azizi Mazreah S., Arbabi Kalati P. Expression of mast cell in aggressive periodontitis. *Minerva Stomatologica.* 2020. 69(3). 127-132. DOI: 10.23736/s0026-4970.20.04269-7.
 11. Yin L., Li X., Hou J. Macrophages in periodontitis: A dynamic shift between tissue destruction and repair. *Jpn Dent Sci Rev.* 2022. 58. 336-347. doi: 10.1016/j.jdsr.2022.10.002.
 12. Han Y.K., Jin Y., Miao Y.B., Shi T., Lin X.P. CD8+ Foxp3+ T Cells Affect Alveolar Bone Homeostasis via Modulating Tregs/Th17 During Induced Periodontitis: an Adoptive Transfer Experiment. *Inflammation.* 2018. 41(5). 1791-1803. doi: 10.1007/s10753-018-0822-7.
 13. Bártová J., Krátká-Opatrná Z., Procházková J., Krejsa O., Dusková J., Mrklas L., Tlaskalová H., Cukrowská B. Th1 and Th2 cytokine profile in patients with early onset periodontitis and their healthy siblings. *Mediators Inflamm.* 2000. 9(2). 115-20. doi: 10.1080/096293500411587.
 14. Song L., Tan J., Wang Z., Ding P., Tang Q., Xia M., Wei Y., Chen L. Interleukin-17A facilitates osteoclast differentiation and bone resorption via activation of autophagy in mouse bone marrow macrophages. *Mol Med Rep.* 2019. 19(6). 4743-4752. doi: 10.3892/mmr.2019.10155.
 15. Cavalla F., Hernández M. Polarization Profiles of T Lymphocytes and Macrophages Responses in Periodontitis. *Adv Exp Med Biol.* 2022. 1373. 195-208. doi: 10.1007/978-3-030-96881-6_10.
 16. Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Сепп А.В., Бородулина И.И., Бородулина Н.В. Эффективность адаптогенов при экспериментальном пародонтите на фоне гипергомоцистеинемии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2010. 3(73). С. 221-225.
 17. Bancroft J.D.; Gamble M. *Theory and Practice of Histological Techniques*; Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands, 2008; Immunohistochemical techniques; pp. 433–472.
 18. Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Малежик М.С., Ушницкий И.Д. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите у больных пожилого и старческого возраста. *Якутский медицинский журнал.* 2020. 1 (69). 63-67. doi: 10.25789/YMJ.2020.69.15
 19. Chen M.L., Sundrud M.S. Cytokine Networks and T-Cell Subsets in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016. 22(5). 1157-67. doi: 10.1097/MIB.0000000000000714.
 20. Jagannathan M., Hasturk H., Liang Y., Shin H., Hetzel J.T., Kantarci A., Rubin D., McDonnell M.E., Van Dyke T.E., Ganley-Leal L.M., Nikolajczyk B.S. TLR cross-talk specifically regulates cytokine production by B cells from chronic inflammatory disease patients. *J Immunol.* 2009. 183(11). 7461-70. doi: 10.4049/jimmunol.0901517.

References:

1. Richards D. Review finds that severe periodontitis affects 11% of the world population. *Evid Based Dent.* 2014. 15(3). 70-1. doi: 10.1038/sj.ebd.6401037.
2. Tabassum A., Madi M., Alabdulaziz A., Al Nasrallah Y., Alabdulaziz M., Ahmad Siddique I., Kazmi F. Prevalence of periodontitis based on retrospective radiographic evaluation at dental

- hospital in Eastern Province of Saudi Arabia: A retrospective study. *Saudi Dent J.* 2022. 34(8). 788-794. doi: 10.1016/j.sdentj.2022.11.006.
3. Al-Nasser L., Lamster I.B. Prevention and management of periodontal diseases and dental caries in the older adults. *Periodontol 2000.* 2020. 84(1). 69-83. doi: 10.1111/prd.12338.
 4. Colombo A.P., Bennet S., Cotton S.L., Goodson J.M., Kent R., Haffajee A.D., Socransky S.S., Hasturk H., Van Dyke T.E., Dewhirst F.E., Paster B.J. Impact of periodontal therapy on the subgingival microbiota of severe periodontitis: comparison between good responders and individuals with refractory periodontitis using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol.* 2012. 83(10). 1279-87. doi: 10.1902/jop.2012.110566.
 5. Dahlen G., Basic A., Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Clin Med.* 2019. 8(9). 1339. doi: 10.3390/jcm8091339.
 6. Bertolini M., Costa R.C., Barão V.A.R., Cunha Villar C., Retamal-Valdes B., Feres M., Silva Souza J.G. Oral Microorganisms and Biofilms: New Insights to Defeat the Main Etiologic Factor of Oral Diseases. *Microorganisms.* 2022. 10(12). 2413. doi: 10.3390/microorganisms10122413.
 7. Pan W., Wang Q., Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019. 11(3). 30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z.
 8. Clark D., Radaic A., Kapila Y. Cellular Mechanisms of Inflammation and Periodontal Disease. *Front Dent Med.* 2022. 3. 844865. doi: 10.3389/fdmed.2022.844865.
 9. Khoury W., Glogauer J., Tenenbaum H.C., Glogauer M. Oral inflammatory load: Neutrophils as oral health biomarkers. *J Periodontal Res.* 2020. 55(5). 594-601. doi: 10.1111/jre.12758.
 10. Shamsavari M., Azizi Mazreah S., Arbabi Kalati P. Expression of mast cell in aggressive periodontitis. *Minerva Stomatologica.* 2020. 69(3). 127-132. DOI: 10.23736/s0026-4970.20.04269-7.
 11. Yin L., Li X., Hou J. Macrophages in periodontitis: A dynamic shift between tissue destruction and repair. *Jpn Dent Sci Rev.* 2022. 58. 336-347. doi: 10.1016/j.jdsr.2022.10.002.
 12. Han Y.K., Jin Y., Miao Y.B., Shi T., Lin X.P. CD8+ Foxp3+ T Cells Affect Alveolar Bone Homeostasis via Modulating Tregs/Th17 During Induced Periodontitis: an Adoptive Transfer Experiment. *Inflammation.* 2018. 41(5). 1791-1803. doi: 10.1007/s10753-018-0822-7.
 13. Bártová J., Krátká-Opatrná Z., Procházková J., Krejsa O., Dusková J., Mrklas L., Tlaskalová H., Cukrowská B. Th1 and Th2 cytokine profile in patients with early onset periodontitis and their healthy siblings. *Mediators Inflamm.* 2000. 9(2). 115-20. doi: 10.1080/096293500411587.
 14. Song L., Tan J., Wang Z., Ding P., Tang Q., Xia M., Wei Y., Chen L. Interleukin-17A facilitates osteoclast differentiation and bone resorption via activation of autophagy in mouse bone marrow macrophages. *Mol Med Rep.* 2019. 19(6). 4743-4752. doi: 10.3892/mmr.2019.10155.
 15. Cavalla F., Hernández M. Polarization Profiles of T Lymphocytes and Macrophages Responses in Periodontitis. *Adv Exp Med Biol.* 2022. 1373. 195-208. doi: 10.1007/978-3-030-96881-6_10.
 16. Krivosheeva E.M., Fefelova E.V., Borodulina I.I., Sepp A.V., Borodulina N.V. Adaptogens' efficiency in experimental periodontitis with hyperhomocysteinemia. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of medical sciences.* 2010. 3(73). 221-225. in Russian.
 17. Bancroft J.D.; Gamble M. *Theory and Practice of Histological Techniques*; Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands, 2008; Immunohistochemical techniques; pp. 433–472.
 18. Pinelis I.S., Pinelis Yu.I., Malezhik M.S., Usnitsky I.D. Indicators of innate and adaptive immunity in chronic generalized periodontitis in elderly and senile patients. *Yakut Medical Journal.* 2020. 1 (69). 63-67. doi: 10.25789/YMJ.2020.69.15. in Russian.
 19. Chen M.L., Sundrud M.S. Cytokine Networks and T-Cell Subsets in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016. 22(5). 1157-67. doi: 10.1097/MIB.0000000000000714.
 20. Jagannathan M., Hasturk H., Liang Y., Shin H., Hetzel J.T., Kantarci A., Rubin D., McDonnell M.E., Van Dyke T.E., Ganley-Leal L.M., Nikolajczyk B.S. TLR cross-talk specifically regulates cytokine production by B cells from chronic inflammatory disease patients. *J Immunol.* 2009. 183(11). 7461-70. doi: 10.4049/jimmunol.0901517.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_82

УДК 616.12-005.4:618.173

Царёва В.М., Осипова М.С.

**ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ
У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.

Цель. Оценить процессы реполяризации желудочков у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в постменопаузе.

Методика. В исследовании приняли участие 88 пациенток с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) (I группа) и 35 женщин с ИБС без аритмии (II группа). Всем пациентам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ («Миокард-Холтер», Россия). Оценивались следующие показатели: QT_c , $QT_c \max$, $QT_c \min$, QT_{cd} , $Slope QT/RR$. Корректированный $QT > 450$ мс определяли как удлинение интервала QT_c . Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10,0.

Результаты. Средний интервал QT_c за сутки как в I, так и во II группе был в пределах нормы ($437,6 \pm 16,6$ мс и $428,3 \pm 18,4$ мс соответственно) и не имел достоверных различий ($p > 0,05$). Транзитное удлинение интервала QT_c чаще (на 20,4%; $p < 0,05$) регистрировалось у пациенток I группы. У женщин с ФП QT_{cd} была на 21,6 мс ($p < 0,01$) больше, чем во второй. Рост дисперсии наблюдался преимущественно за счет $QT_c \max$, ($486,1 \pm 19,6$ мс – I группа и $469,5 \pm 20,2$ мс – II группа; $p < 0,05$). Различия также были получены и в величине $Slope QT/RR$ за ночные часы ($0,11 \pm 0,04$ и $0,17 \pm 0,03$ соответственно, $p < 0,05$). QT_c был наибольший у женщин с продолжительностью ФП от 1 до 5 лет и составил $442,6 \pm 10,8$ мс, что на 13,3 мс больше, чем у пациенток группы до 1 года ($p < 0,05$). Вероятность развития ФП в 2,9 раз выше при $QT_c > 450$ мс.

Заключение. Негомогенность процессов реполяризации в миокарде взаимосвязана с развитием пароксизмальной ФП у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде. Вероятность появления пароксизмальной ФП в 2,9 раз выше при $QT_c > 450$ мс.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляции предсердий, реполяризация, QT_c интервал, дисперсия QT_c .

Tsareva V.M., Osipova M.S.

**PECULIARITIES OF VENTRICULAR REPOLARIZATION PROCESSES IN WOMEN WITH
CORONARY HEART DISEASE AND PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION***Smolensk State Medical University, 28 Krupskaya str., Smolensk, Russia, 214019*

The aim. To assess ventricular repolarization processes in women with coronary heart disease and paroxysmal atrial fibrillation in postmenopause.

Methods. The study involved 88 patients with coronary heart disease (CHD) and paroxysmal atrial fibrillation (AF) (Group I) and 35 women with CHD without arrhythmia (Group II). All patients underwent Holter ECG monitoring ("Myocard-Holter", Russia). The following parameters were assessed: QT_c , $QT_c \max$, $QT_c \min$, QT_{cd} , $Slope QT/RR$. Corrected $QT \geq 450$ ms was defined as QT_c interval prolongation. Data was statistically processed using STATISTICA 10.0 software package.

Results. Mean QT_c interval per day in both groups I and II was within normal limits (437.6 ± 16.6 ms and 428.3 ± 18.4 ms, respectively) and had no significant differences ($p > 0.05$). Transient prolongation of QT_c interval was more frequently (by 20.4%; $p < 0.05$) registered in group I patients. In women with AF, QT_{cd} was 21.6 ms ($p < 0.01$) longer than in the second group. The increase of dispersion was observed mainly due to $QT_c \max$, (486.1 ± 19.6 ms - group I and 469.5 ± 20.2 ms - group II; $p < 0.05$). Differences were also obtained in the $Slope QT/RR$ value during the night hours (0.11 ± 0.04 and 0.17 ± 0.03 , respectively, $p < 0.05$). QT_c was the largest in women with AF duration of 1 to 5 years and was 442.6 ± 10.8 ms, which was 13.3 ms larger than in patients in the group before 1 year ($p < 0.05$). The probability of development of AF was 2.9 times higher in $QT_c > 450$ ms.

Conclusion. *The inhomogeneity of myocardial repolarization processes is associated with the development of paroxysmal AF in postmenopausal women with CHD. The probability of paroxysmal AF is 2.9 times higher with QTc >450 ms.*

Key words: *coronary heart disease, atrial fibrillation, repolarization, QT interval, QT dispersion.*

Сердечно-сосудистая патологии в России, как и во всем мире, по-прежнему занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно от болезней системы кровообращения умирает около 17,5 миллионов человек, при этом наиболее частой причиной смерти у подавляющего числа умерших – 8,9 млн человек – является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2]. ИБС часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ).

Если рассмотреть гендерные особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), таких как ИБС и АГ, то мы видим за последние десятилетия снижение смертности от ССС у мужчин, в то время как у женщин, наоборот, наблюдается рост заболеваемости и смертности [3]. ИБС у женщин до наступления менопаузы встречается реже, чем у мужчин того же возраста, но с наступлением менопаузы значительно возрастает. Такое резкое увеличение частоты развития ИБС в постменопаузальном периоде говорит о том, что половые гормоны оказывают протективное действие на сосудистую стенку, кардиомиоциты и препятствует в целом развитию сердечно-сосудистой патологии [4].

АГ и ИБС являются заболеваниями, которые приводят к возникновению и прогрессированию ХСН [5]. Артериальная гипертензия и ИБС способствуют развитию нарушений ритма сердца. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляет примерно треть госпитализаций по поводу аритмий. ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка [6, 7].

Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений (QTc) представляет собой простой параметр электрокардиограммы как индикатор реполяризации желудочков и широко используется в качестве предиктора опасных для жизни желудочковых аритмий [8]. Увеличение длительности интервала QT, его дисперсии рассматриваются мерой неомогенности процессов реполяризации миокарда, выявляя субстрат возникновения опасных для жизни тахиаритмий [9]. Удлинение интервала QTc более 450 мс является фактором риска возникновения фатальных тахиаритмий [10, 11]. Изучение факторов, способствующих развитию ФП, по-прежнему является актуальной задачей современной кардиологии.

Цель исследования. Оценить процессы реполяризации желудочков у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в постменопаузе.

Материалы и методы: В исследование включено 123 женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, с хроническими формами ИБС. Из них 88 женщин с ИБС и пароксизмальной формой ФП (I группа – основная) и 35 пациенток с ИБС без ФП (II группа – группа сравнения). Наличие ИБС подтверждалось: клинико-anamnestическими данными, документированным перенесенным ИМ, результатами коронароангиографии, положительными результатами нагрузочных проб. Пароксизмальная ФП подтверждалась данными ЭКГ, ХМ ЭКГ, выписными эпикризами.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Критерии исключения: острые формы ИБС; гемодинамически значимые пороки сердца; наличие острых или обострение хронических заболеваний; дыхательная, почечная и печёночная недостаточности, ХСН II и III стадии; наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний; сахарный диабет и другие заболевания эндокринной системы. В исследование не включались пациентки со следующими нарушениями ритма и проводимости: атриовентрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром слабости синусового узла и др.; наличием электрокардиостимулятора. Отказ от участия в исследовании также был критерием исключения.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых пациенток (M±SD); (Me P25;P75)

Показатель	Основная группа (n=88)	Группа сравнения (n=35)
Возраст, лет	69,2±8,2	68,7±7,6
Ожирение I-II ст., n (%)	34 (38,6)	13 (37,1)
Курящих, n (%)	9 (10,2)	3 (8,6)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	64 (72,7)	24 (68,6)
Длительность постменопаузы, лет	14,7 (9;21)	14,4 (8;19)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	34 (38,6)	12 (34,3)
Стабильная стенокардия напряжения, n (%)	54 (61,4)	23 (65,7)
АГ 1-2 ст, n (%)	84 (95,5)	32 (91,4)
ХСН I-II ф. кл. по NYHA, n (%)	25 (28,4)	9 (25,7)
Жалобы предъявляли, n (%)	76 (86,4)	28 (80)
САД, мм рт. ст.	146,7±10,8	144,6±12,2
ДАД, мм рт. ст.	92,2±10,2	89,8±9,8
ЧСС, в мин.	78,6 (72;87)	74,2 (69;82)

Всем пациенткам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ («Миокард-Холтер», Россия). Исследование выполнялось на синусовом ритме. Оценка процессов реполяризации желудочков осуществлялась автоматически. Для нормализации интервала QT по отношению к ЧСС, в своём исследовании мы использовали коррегированную величину интервала QT, полученную путём преобразования с помощью формулы H.Bazzet (1920) в модификации Taran и Szilagiy (1947): $QT_c = QT / \sqrt{RR}$, где QT_c – продолжительность коррегированного интервала QT, QT – продолжительность интервала QT, RR – длительность кардиоцикла. Продолжительность QT_c измерялась в мс. Коррегированный $QT_c \geq 450$ мс определяли как удлинение интервала QT_c . Дисперсия коррегированного интервала QT вычислялась по формуле: $QT_{cd} = QT_{c\max} - QT_{c\min}$, где QT_{cd} – дисперсия коррегированного интервала QT, $QT_{c\max}$ и $QT_{c\min}$ – максимальная и минимальная продолжительность интервала QT, коррегированного с частотой сердечных сокращений. Дисперсия QT_c так же измерялась в мс. Для оценки адаптации QT к ЧСС анализировали коэффициент наклонной регрессии Slope QT/RR.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10,0 с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики. Числовые данные представлены в форме среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD) в случае нормального распределения и в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25%-75%)) для признаков с распределением, отличным от нормального. Достоверной считалась разница при уровне $p < 0,05$. Оценка статистической значимости качественных учётных признаков производилась расчетом χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Для определения силы ассоциации были рассчитаны таблицы сопряженности. Анализ влияния фактора осуществлялся методом расчёта отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение. Нами проанализированы показатели процессов реполяризации желудочков у женщин основной группы и группы сравнения (табл. 2).

Показатели процессов реполяризации желудочков у женщин с ИБС и ФП и ИБС без ФП (M ±SD); (Me P25;P75)

Показатели	I группа n=88	II группа n=35	P
QTc, мс	437,6±16,6	428,3±18,4 мс	p>0,05
QTcd, мс	86,8±12,8	65,2±14,3	p<0,01
QTc min., мс	399,3±17,6	404,3±16,8	p>0,05
QTc max., мс	486,1±19,6	469,5±20,2	p<0,05
QTc>450мс, n (%)	33(37,5%)	6(17,1%)	p<0,05
QTc>450мс, % времени мониторингования	12,9	8,1	p>0,05
Общая продолжительность эпизодов QTc>450 мс (мин)	186,4(170; 196)	116,8(108; 123)	p>0,05
Slope QT/RR сутки, мс	0,19(0,14; 0,25)	0,22(0,18; 0,26)	p>0,05
Slope QT/RR день, мс	0,21(0,16; 0,25)	0,24(0,19; 0,28)	p>0,05
Slope QT/RR ночь, мс	0,11(0,07; 0,16)	0,17(0,12; 0,23)	p<0,05

Из представленных в таблице данных видно, что средний интервал QTc за сутки как у пациенток с ИБС и пароксизмальной формой ФП, так и у женщин с ИБС без ФП был в пределах нормы (437,6±16,6 мс и 428,3±18,4 мс соответственно) и достоверно не различался между этими группами (p>0,05). Однако, транзиторное удлинение интервала QTc значимо чаще (на 20,4%; p <0,05) регистрировалось у пациенток основной группы (37,5%) по сравнению с женщинами группы сравнения (17,1%) ($\chi^2=3,9$ с поправкой Йетса; p=0,04).

В работе G. Pai et al. было проведено сравнение некорригированного QT интервала у 50 пациентов с ФП с группой пациентов, имеющих синусовый ритм. Авторы определили, что у пациентов с QTc≥450 мс ФП являлась независимым предиктором смерти [12].

Представляло интерес оценить общее количество времени за период мониторингования, в течение которого в каждой анализируемой группе регистрировалось удлинение интервала QTc. Период мониторингования у каждой пациентки составлял 24 часа и принимался за 100%. Результаты исследования показали, что у женщин с ИБС и пароксизмальной формой ФП 12,9% времени мониторингования интервал QTc был >450 мс. При этом у пациенток в группе сравнения удлинение интервала QTc>450 мс регистрировалось только 8,1% времени. Однако, различия составили 4,8% и были статистически недостоверны (p>0,05). Общая продолжительность эпизодов удлинения среднесуточного интервала QTc в основной группе была больше и составила от 3 минут до 7 часов (в среднем 186,4 минуты), в то же время в группе женщин с ИБС без пароксизмальной ФП была от 3 минут до 3 часов (в среднем 116,8 минут).

Согласно данным литературы, распространенность ФП была значительно выше у пациентов с ишемическим инсультом с QTc>450мс и >440 мс, чем у пациентов с ≤450 и ≤440 мс, соответственно. Увеличение QTc на каждые 10 мс повышало вероятность развития ФП (ОШ 1,41; 95%ДИ 1,24–1,61; p<0,001). Удлиненный интервал QTc был независимым предиктором пароксизмальной ФП у больных с ишемическим инсультом [13].

Д.В. Дедовым и соавт. установлено, что у больных ИБС, АГ и рецидивирующей формой ФП, по сравнению с пациентами без эпизодов аритмии, во время мониторингования в 1,38 раз чаще встречается удлинение интервала QT более 450 мс [14].

В настоящее время отсутствуют убедительные данные прямой корреляции между продолжительностью предсердного и желудочкового потенциалов действия. Однако В. Ordög et al. исследовали экспрессию иРНК сердечных ионных каналов в здоровом сердце человека и обнаружили, что некоторые важные каналы, участвующие в реполяризации сердца, обычно в избытке встречаются между тканями предсердий и желудочков. Учитывая, что уровень экспрессии иРНК, кодирующей субъединицу ионного канала, тесно связан с электрофизиологией сердечных тканей, продолжительность реполяризации предсердий и

желудочков потенциально связана. Нарушение реполяризации не ограничивается миокардом желудочков, поскольку оно также влияет на миокард предсердий [15]. Рефрактерность как желудочков, так и предсердий, определяется токами K и Na, что позволяет предположить, что между ними существует корреляция [16].

В последние годы особый интерес вызывает изучение дисперсии интервала QT. Так в работе S. Giunti et al. показали прогностическую значимость дисперсии интервала QT у больных СД 2-го типа. При этом исследовании сердечно-сосудистая смертность была выше у пациентов с увеличенной дисперсией интервала QT [17].

Полученные нами данные свидетельствуют, что в двух группах среднесуточные значения QTc дисперсии превышали норму и составляли $86,8 \pm 12,8$ мс у женщин ИБС с пароксизмальной ФП и $65,2 \pm 14,3$ мс у пациенток ИБС без ФП. При этом в основной группе среднесуточная дисперсия QTc интервала была на 21,6 мс больше по сравнению с больными группы сравнения. Различия составили 24,9% и были статистически значимы ($p < 0,01$). Увеличение QTcd в основной группе по сравнению с группой контроля происходило преимущественно за счёт увеличения QTc max ($486,1 \pm 19,6$ мс и $469,5 \pm 20,2$ мс соответственно). Различия по QTc max между группами достигли уровня статистической значимости ($p < 0,01$). Достоверных различий по минимальному QTc интервалу нами получено не было ($399,3 \pm 17,6$ мс и $404,3 \pm 16,8$ мс соответственно).

Z. Ansari et al. установили, что дисперсия интервала QT является предиктором желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных острым инфарктом миокарда [18]. M. Veglio et al. обнаружили удлиненный интервал QT у 26% больных СД 2-го типа, из них у 37% была диагностирована ИБС. Увеличение дисперсии интервала QT отмечалось у 33% пациентов, половина из которых страдала ИБС [19].

Нами был проанализирован коэффициент линейной регрессии QT/RR (Slope QT/RR) в обеих группах. Из представленных в таблице данных видно, что значения Slope QT/RR за сутки и Slope QT/RR за день в группах достоверно не различались (0,19 и 0,22 мс и 0,21 и 0,24 мс соответственно). В тоже время в группе пациенток с ИБС и ФП выявлялись значимые различия ($p < 0,05$) в величине Slope QT/RR за ночь. В группе женщин с фибрилляцией предсердий показатель Slope QT/RR за ночь был на 0,06 мс (35,3%) больше по сравнению с пациентками, не имеющими данной аритмии. Уменьшение коэффициента линейной регрессии свидетельствует о меньшей изменчивости интервала QT на меняющейся ЧСС во время сна. Таким образом, можно говорить о гипoadаптации QT к ЧСС у пациенток с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий преимущественно в ночные часы.

C. Larroude et al., на основе изучения холтеровских записей 15 пациентов с пароксизмальной формой ФП, показали, что линейная регрессия QT/RR была меньше во время пароксизмов ФП по сравнению с синусовым ритмом. Во время пароксизма ФП, соотношение variability (стандартное отклонение всех QT/стандартное отклонение всех RR) также было ниже по сравнению с синусовым ритмом [20].

Представляло интерес проанализировать показатели процессов реполяризации желудочков у пациенток первой группы в зависимости от длительности пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Всех женщин основной группы мы разделили на 3 подгруппы: 1А – длительность ФП составила до 1 года ($n=28$); 1Б – длительность ФП 1-5 лет ($n=42$) и 1В – длительность ФП более 5 лет ($n=17$). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели процессов реполяризации у женщин ИБС с пароксизмальной формой ФП в зависимости от длительности аритмии (M ±SD); (Me P25; P75)

Показатели	< 1 года (1А подгруппа) n=28	1-5 лет (1Б подгруппа) n=42	>5 лет (1В подгруппа) n=17
QTc, мс	429,3±16,3	442,6±10,8*	438,9±17,1
QTcd, мс	75,1±22,7	87,4±22,1*	95,9±24,7*
QTc min., мс	401,2±18,1	401,8±18,5	396,9±20,4
QTc max., мс	476,3±19,4	489,2±18,6*	492,8±20,3*
QTc>450мс, n (%)	8 (28,6)	17 (40,5)	8 (47,1)
QTc>450 мс, % времени мониторингования	14,8	9,8	13,9
Общая продолжительность эпизодов QTc>450 мс (мин)	136,2(122; 145)	172,8(164; 181)	249,4(234;258)*
Slope QT/RR сутки, мс	0,20(0,15; 0,24)	0,17(0,13; 0,23)	0,18(0,14; 0,24)
Slope QT/RR день, мс	0,19(0,16; 0,25)	0,22(0,16; 0,27)	0,20(0,14; 0,25)
Slope QT/RR ночь, мс	0,10(0,05; 0,13)	0,12(0,06; 0,15)	0,09(0,05; 0,12)

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с группой < 1 года.

Полученные данные свидетельствуют, что интервал QTc у пациенток с длительностью ФП 1-5 лет был значимо больше (на 13,3 мс) по сравнению с женщинами группы < 1 год (442,6±10,8 мс и 429,3±16,3 мс соответственно; p<0,05). Достоверные различия получены и по QTcd. У больных в группе с длительностью заболевания от 1 до 5 лет QTcd была на 14,1% больше по сравнению с пациентками группы < 1 год (87,4±22,1 мс и 75,1±22,7 мс соответственно; p<0,05). При этом в группе с длительностью ФП более 5 лет различия по QTcd составили 21,7 % по сравнению с пациентками менее 1 года и тоже были статистически значимы (95,9±24,7 и 75,1±22,7 мс соответственно; p<0,05). Таким образом, при увеличении длительности заболевания наблюдается рост дисперсии интервала QTc. При этом различия между 1Б и 1В подгруппой не достигли уровня статистической значимости. Рост дисперсии происходил за счёт повышения максимального интервала QTc. Так, интервал QTc max у женщин с продолжительностью ФП менее 1 года (476,3±19,4 мс) был на 12,9мс меньше по сравнению с пациентками второй группы (489,2±18,6 мс) и на 16,5 мс по сравнению с больными, у которых ФП существовала более 5 лет (492,8±20,3 мс). Различия были статистически значимы (p<0,05).

В работе Д.С. Лебедева и соавт. удлинение QTc встречалось у 49% пациентов с ФП, в большинстве случаев (64%) удлинение наблюдалось у пациентов, принимающих антиаритмики. У 18% пациентов удлинение QTc не связано с внешними факторами; в подавляющем большинстве случаев удлинение QTc у пациентов этой группы возникает в ночные часы. Такое удлинение может быть вызвано первичными нарушениями ионных токов или вторичными на фоне уже имеющейся ФП. Эти данные представляют значительный интерес, поскольку дают основание предположить возможную связь ФП с каналопатиями как в предсердиях, так и в желудочках у части больных с ФП, которая становится более выраженной при увеличении длительности аритмии [21].

Почти половина женщин (47,1%) с длительностью ФП более 5 лет и 40,5% пациенток с ФП от 1 до 5 лет имели транзиторное увеличение QTc за сутки >450 мс по сравнению с группой женщин с ФП менее 1 года (на 18,5% ($\chi^2=1,7$ с поправкой Йетса; p=0,18) и на 11,9% ($\chi^2=0,9$ с поправкой Йетса; p=0,3) соответственно). Различия между 1Б и 1В подгруппой были так же статистически незначимы.

Отмечается увеличение общей продолжительности эпизодов удлинения интервала QTc за сутки по мере возрастания длительности существования ФП в анализируемых подгруппах. Так, продолжительность эпизодов удлинения QTc в 1Б подгруппе составила в среднем

составила 172,8 мин., что больше (на 42,6 мин (21,2%) по сравнению с пациентками имеющими ФП менее 1 года (136,2 мин.), однако, различия не достигли статистической значимости. При этом продолжительность эпизодов удлинения среднесуточного QTc в 1В подгруппе составила 249,4мин., что достоверно на 113 мин (45,4%; $p < 0,05$) больше по сравнению с 1А подгруппой. Значения Slope QT/RR за сутки, день и ночь не имели значимых различий между анализируемыми подгруппами.

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы рассчитали отношения шансов развития фибрилляции предсердий при транзиторном увеличении $QTc \geq 450$ мс. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Отношение шансов развития ФП при транзиторном увеличении $QTc \geq 450$ мс

Показатели	Развитие ФП		
	OR	95% ДИ	P*
$QTcd \geq 450$ мс	2,9	1,1-7,7	$< 0,05$

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – χ^2 с поправкой Йетса.

Расчёт отношения шансов развития ФП показал, что вероятность регистрации данной аритмии в 2,9 раза выше при транзиторном $QTc > 450$ мс.

Полученные нами результаты указывают на более выраженное изменение электрофизиологических параметров, характеризующих фазу реполяризации, у женщин с ИБС и пароксизмальной ФП.

Выводы.

1. У женщин с ИБС и ФП интервал QTc не различался по сравнению с пациентами с ИБС без ФП.
2. Отмечаются значимые различия по дисперсии QTc в анализируемых группах. У женщин с пароксизмальной ФП $QTcd$ на 21,6 мс (24,9%; $p < 0,01$) больше, чем в группе сравнения. Рост дисперсии наблюдался преимущественно за счет $QTc \max$.
3. Вариабельность электрической систолы желудочков более выражена при увеличении длительности аритмии (> 1 года).
4. Негомогенность процессов реполяризации в желудочках и предсердиях взаимосвязаны. Нарушение процессов реполяризации в предсердиях и желудочках способствует электрической нестабильности миокарда предсердий и может являться одним из факторов развития пароксизмальной ФП. Вероятность развития ФП в 2,9 раз выше при транзиторном $QTc > 450$ мс.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Царева В.М. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Осипова М.С. – 60% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, работа с документацией, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020. 25(11). 4076. Doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
2. ВОЗ. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям. 10 ведущих причин смерти в мире: информационный бюллетень №310. 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

3. Катимова А.А., Куандык М.С., Науанова Д.С., Асилбекова Г.Т. Гендерные особенности ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста. Вестник КазНМУ. 2021. №1. 35-39. Doi: 10.53065/kaznmu.2021.73.34.008.
4. Tao X.Y., Zuo A.Z., Wang J.Q. et al. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. 2016. 19(1). 27-36.
5. Данилов А.И., Царева В.М., Шпунтов М.Г., Дробот Н.В. Возможности применения антагонистов альдостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Трудный пациент*. 2019. 17(5). 6-8. Doi: 10.24411/2074-1995-2019-10032.
6. Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии: монография / под ред. В.П. Волкова. Новосибирск. СибАК. 2015. 138.
7. Багмет А. Д., Степанов В. А., Степанова Т. И., Таютина Т. В., Недоруба Е. А. Нарушение нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности при аритмиях различного генеза. *Медицинский вестник Юга России*. 2015. 4.14-17.
8. Liu N., Li L.L., Ruan Y.F., Zhao Q.Q., Zhang M.X., Li X., Wen S.N., Bai R., Dong J.Z., Ma C.S.. Performance of interpreting the variants of long QT syndrome according ACMG guidelines by four clinical gene screening agencies from Beijing. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018. 46(11). 857-861. Doi: 10.3760/cma.j.issn0253-3758.2018.11.008.
9. Haraguchi R., Ashihara T., Namba T. et al. Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias. *Circulation Journal*. 2010. 75(1). 80-88.
10. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В., Корнеева И.Т. и др. Влияние автономной дисфункции на восстановление частоты сердечных сокращений и variability ритма сердца при проведении нагрузочного тестирования у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2015. 61(3). 23-29.
11. Metwalley K.A., Hamed S.A., Farghaly H.S. Cardiac autonomic function in children with type 1 diabetes // *European Journal of Pediatrics*. 2018. 177. 805-813.
12. Pai R.G., Varadarajan P. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction. *Clinical Cardiology*. 2007. 30(7). 349-54. Doi:10.1002/clc.20107.
13. Hoshino T., Nagao T. et al. Prolonged QTc Interval Predicts Poststroke Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2015. 46(1).71–76. Doi:10.1161/STROKEAHA.114.006612.
14. Дедов Д.В. Иванов А.П., Эльгардт И.А., Ростороцкая В.В. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных с фибрилляцией предсердий по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы и пульсоксиметрии. *Вестник аритмологии*. 2011. 63(63). 22-27.
15. Ordög B., Brutyó E., Puskás L.G., Papp J.G., Varró A., Szabad J. et al. Gene expression profiling of human cardiac potassium and sodium channels. *International journal of Cardiology*. 2006. 111(3). 386–393.
16. Mandyam M.C., Soliman E.Z. et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013. 10(10). 1562-8. Doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.023.
17. Giunti S., Gruden G., Fornengo P. et al. Increased QT interval dispersion predicts 15-year cardiovascular mortality in type 2 diabetic subjects: the population-based Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 2012. 35 (3). 581-583.
18. Ansari Z., Rafat S., Jorat M.V. et al. Effect of inpatient cardiac rehabilitation on QT dispersion in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Iran*. 2013. 51 (9). 604-610.
19. Veglio M., Bruno G., Borra M. et al. Prevalence of QT interval duration and dispersion in type-2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Inter Med*. 2002. 25. 317-324. Doi: 10.1046/j1365-2796.2002/00955.x.
20. Larroude C., Jensen B., Agner E., Toft E., Torp-Pedersen C., Wachtell K., Kanters J. et al. Beat-to-beat QT dynamics in paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006. 3(6). 660-664. Doi: 10.1016/j.hrthm.2006.02.021.

21. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. Удлинение интервала QTc у пациентов с фибрилляцией предсердий, выявляемое при холтеровском мониторинге. *Анналы аритмологии*. 2007. 3. 54-59.

References.

1. Stable ischemic heart disease. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020. 25(11). 4076. Doi:10.15829/1560-4071-2020-4076. in Russian.
2. WHO. World report on noncommunicable diseases. The top 10 causes of death in the world: Fact Sheet №310. 2020. Access mode: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Katimova AA, Kuandyk MS, Nauanova DS, Asilbekova GT. Gender features of coronary heart disease in elderly and old patients. *Bulletin of KazNMU*. 2021. №1. 35-39. Doi: 10.53065/kaznm.2021.73.34.008. in Russian.
4. Tao X.Y., Zuo A.Z., Wang J.Q. et al. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. 2016. 19(1). 27-36.
5. Danilov A.I., Tsareva V.M., Shpuntov M.G., Drobot N.V. Possibilities of using aldosterone antagonists in patients with chronic heart failure. *The difficult patient*. 2019. 17(5). 6-8. Doi: 10.24411/2074-1995-2019-10032. in Russian.
6. Actual problems of gerontology and geriatrics: monograph / ed. by V.P. Volkov. Novosibirsk. SibAK. 2015. 138. in Russian.
7. Bagmet A.D., Stepanov V.A., Stepanova T.I., Tayutina T. V., Nedoruba E. A. Violation of neurohumoral regulation of cardiac activity in arrhythmias of various genesis. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2015. № 4.14-17. in Russian.
8. Liu N., Li L.L., Ruan Y.F., Zhao Q.Q., Zhang M.X., Li X., Wen S.N., Bai R., Dong J.Z., Ma C.S.. Performance of interpreting the variants of long QT syndrome according ACMG guidelines by four clinical gene screening agencies from Beijing. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018. 46(11). 857-861. Doi: 10.3760/cma.j.issn0253-3758.2018.11.008.
9. Haraguchi R., Ashihara T., Namba T. et al. Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias. *Circulation Journal*. 2010. 75(1). 80-88.
10. Laptev D.N., Ryabykina G.V., Korneeva I.T. et al. Effect of autonomic dysfunction on recovery of heart rate and heart rate variability during stress testing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2015. 61(3). 23-29. in Russian.
11. Metwalley K.A., Hamed S.A., Farghaly H.S. Cardiac autonomic function in children with type 1 diabetes // *European Journal of Pediatrics*. 2018. 177. 805-813.
12. Pai R.G., Varadarajan P. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction. *Clinical Cardiology*. 2007. 30(7). 349-54. Doi:10.1002/clc.20107.
13. Hoshino T., Nagao T. et al. Prolonged QTc Interval Predicts Poststroke Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2015. 46(1).71–76. Doi:10.1161/STROKEAHA.114.006612.
14. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A., Rostorotskaya V.V. Predictors of adverse prognosis in patients with atrial fibrillation according to Holter electrocardiogram monitoring and pulse oximetry. *Vestnik arimologii*. 2011. 63(63). 22-27. in Russian.
15. Ordög B., Brutyó E., Puskás L.G., Papp J.G., Varró A., Szabad J. et al. Gene expression profiling of human cardiac potassium and sodium channels. *International journal of Cardiology*. 2006. 111(3). 386–393.
16. Mandyam M.C., Soliman E.Z. et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013. 10(10). 1562-8. Doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.023.
17. Giunti S., Gruden G., Fornengo P. et al. Increased QT interval dispersion predicts 15-year cardiovascular mortality in type 2 diabetic subjects: the population-based Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 2012. 35 (3). 581-583.

18. Ansari Z., Rafat S., Jorat M.V. et al. Effect of inpatient cardiac rehabilitation on QT dispersion in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Iran.* 2013. 51 (9). 604-610.
19. Veglio M., Bruno G., Borra M. et al. Prevalence of QT interval duration and dispersion in type-2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Inter Med.* 2002. 25. 317-324. Doi: 10.1046/j1365-2796.2002/00955.x.
20. Larroude C., Jensen B., Agner E., Toft E., Torp-Pedersen C., Wachtell K., Kanters J. et al. Beat-to-beat QT dynamics in paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006. 3(6). 660-664. Doi: 10.1016/j.hrthm.2006.02.021.
21. Lebedev D.S., Mikhailov E.N. Lengthening of the QTc interval in patients with atrial fibrillation detected by choleretic monitoring. *Annals of Arrhythmology.* 2007. 3. 54-59. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_92

УДК 614

Шельгин К.В.

**КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, 51

Цель исследования. Оценить статико-динамические тенденции кадрового потенциала системы здравоохранения Архангельской области для определения направлений дальнейшего изучения факторогенеза его изменения.

Материалы и методы. Данные получены из форм Федерального статистического наблюдения №30 «Сведения о учреждениях здравоохранения», статистических сборников Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения: статистические материалы-М.:ЦНИИОИЗ Минздрава России за период 2010-2021 гг. Наличие аномальных значений (выбросов) устанавливалось методом Ирвина, для нахождения среднего уровня моментного ряда использовалась средняя хронологическая, для нахождения достоверности различий использовался критерий хи-квадрат, расчёт вклада составляющих с общей изменением производился индексным методом.

Результаты. Общая обеспеченность врачами всех специальностей в регионе находится на более высоком уровне, чем в целом по стране, однако с 2018 года отмечается тенденция к её снижению. Наибольший вклад в снижение общей численности врачей в регионе вносят врачи клинических специальностей. В регионе преобладает женский состав врачей. Обеспеченность врачебными кадрами на селе была в среднем на 67,9% меньше чем в городе.

Заключение. Результатом нашего исследования, носящего характер первого приближения, является констатация неуклонного снижения врачебного кадрового потенциала Архангельской области, прежде всего за счёт врачей, непосредственно занимающихся диагностикой и лечением пациентов. Полученные результаты открывают направления для дальнейшего изучения обозначенной проблемы с целью установления её факторогенеза и разработки новых методов, направленных на эффективное регулирование кадрового потенциала

Ключевые слова: общественное здоровье, врачи, кадры

Shelygin K.V.

STAFFING FOR THE HEALTH CARE SYSTEM OF THE ARKHANGELSK REGION

Northern State Medical University, prosp. Troitsk av. 51, Arkhangelsk, 163000

Aim. To assess statistical and dynamic trends in the human resources potential of the Arkhangelsk region's health care system in order to identify areas for further research into the factorogenesis of its changes.

Methods. The data were obtained from the federal statistical observation forms №. 30 "Information on health care institutions" and statistical collections Resources and activities of health care organizations: statistical materials M.: Central Research Institute of Occupational Health of the Ministry of Health of Russia for the period 2010-2021. Presence of abnormal values (outliers) was determined by the Irvine method, to find the mean level of the time series chronological mean was used, to find the reliability of differences we used chi-square test, to calculate the contribution of the components of the total change was made by the index method.

Results. The total supply of doctors of all specialties in the region is at a higher level than in the country as a whole, but since 2018 there has been a downward trend. The greatest contribution to the decrease in the total number of doctors in the region is made by doctors of clinical specialties. There is a predominance of female doctors in the region. The supply of doctors in rural areas was on average 67,9% less than in urban areas.

Conclusion. The result of our study, which is a first approximation, has revealed a steadily decreasing medical staffing potential in the Arkhangelsk region, first of all at the expense of the doctors who are directly involved in diagnosing and treating patients. The obtained results open up directions for further study of the indicated problem in order to establish its factorogenesis and develop new methods aimed at effective regulation of personnel potential.

Keywords: public health, doctors, human resources

Общепринятой фундаментальной целью функционирования системы здравоохранения является сохранение и увеличение популяционного здоровья. Исходя из этого, кадровый потенциал системы здравоохранения – наиболее важный ресурс, позволяющий результативно достигать этой цели [1]. С позиции достижимости основных задач здравоохранения (профилактики, диагностики, лечения), дефицит или отсутствие врачебных кадров, даже в условиях их высокой квалификации и наличия материально-технического оснащения, неминуемо делает их малодостижимыми. Традиционно, с учётом важности рассматриваемого подхода, значительное внимание исследователей уделяется мониторингу, методам контроля и расчёта кадрового потенциала, как на общегосударственном, так и на региональных уровнях, как в целом для всего кадрового обеспечения, так и для отдельных специалистов [2-6]. В связи с этим, оценка кадрового потенциала системы здравоохранения – задача, позволяющая оценивать настоящие и прогнозные её возможности в части вероятности реализации здоровьесбережения и осуществлять принятие взвешенных и обоснованных управленческих решений [7, 8].

Цель: оценить статико-динамические тенденции кадрового потенциала системы здравоохранения Архангельской области для определения направлений дальнейшего изучения факторогенеза его изменения.

Материалы и методы.

Период анализа: 2010-2021

Территория: Архангельская область без учёта Ненецкого автономного округа.

Источники данных:

- формы Федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о учреждениях здравоохранения», представленные за период 2010-2021 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Медицинский информационно-аналитический центр» (ГБУЗ АО «МИАЦ»),
- статистические сборники Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения: статистические материалы-М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России за период 2010-2021 гг.

Единицы анализа: обеспеченность врачами на 10000 населения, численность врачей в абсолютном выражении.

Наличие аномальных значений (выбросов) устанавливалось методом Ирвина [9].

Для нахождения среднего уровня моментного ряда использовалась средняя хронологическая, как $\bar{x} = \frac{1}{2}x_1 + x_2 + \dots + x_{n-1} + \frac{1}{2}x_n$ (1)

где x – значение уровней ряда, n – число имеющихся показателей.

Для нахождения достоверности различий использовался критерий хи-квадрат.

Расчёт вклада составляющих с общее изменение производился индексным методом [10].

Система индексов:

$$I = A + B + C = \frac{(a_1+b_0+c_0)}{(a_0+b_0+c_0)} + \frac{(a_0+b_1+c_0)}{(a_0+b_0+c_0)} + \frac{(a_0+b_0+c_1)}{(a_0+b_0+c_0)} \quad (2)$$

где I – общее изменение численности врачей в период 2012-2021, A – изменение численности врачей клинических специальностей, B – изменение численности врачей не клинических специальностей, C – изменение численности врачей – организаторов здравоохранения, a_0, b_0, c_0 – численность врачей на 2012 год, a_1, b_1, c_1 – численность врачей на 2021 год.

Коэффициент опережения рассчитывали как отношения темпов роста.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы Gretl 2022с. Принятый уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. При рассмотрении динамики численности врачей отмечается резкое увеличение показателя – на 700 человек в абсолютных значениях в 2014 году (рис. 1). Данная резкая флуктуация связана с изменением правил заполнения отчетной формы № 30, куда до этого периода не включались, например, врачи скорой медицинской помощи. В связи с этим,

мы скорректировали динамический ряд ретроспективно для 2010-2014 гг. по новым правилам заполнения формы № 30. Исходя из полученных данных, в период с 2010 по 2021 гг. общая численность врачей в регионе снижалась линейно ($y=5238,9 - 90,0x$; $R^2 = 0,84$, $p=0,00$). В 2021 г. по сравнению с 2010 количество врачей уменьшилось на 1305 человек или на 23,7% (табл. 1). С каждым годом количество врачей в среднем уменьшалось на 118,64 человек (2,4%). Максимальная убыль врачей пришлось на 2011 г. (-572 человека или 10,4%). В этом же году установлен аномальный уровень (выброс) показателя ($\lambda = 1,612$, $\lambda_{кр} = 1,3$). Анализ цепных темпов прироста показывает, что в динамике снижения численности наблюдалось два периода – значительных ежегодных колебаний в 2011-2017 гг. и более планомерного процесса убыли в последующие годы с некоторым нарастанием темпов в последние два анализируемых года.

Таким образом, анализ динамики общей численности врачей показал устойчивую негативную тенденцию к снижению их численности.

Более значимым, чем абсолютное значение, является показатель обеспеченности, позволяющий сравнительно анализировать динамику изучаемого процесса. На всём изучаемом периоде обеспеченность врачами на 10000 населения была выше, чем в среднем по стране. Для всего анализируемого периода в среднем, показатель обеспеченности превышал общероссийский на 2,1 или на 5,3%, в отдельные периоды, достигая 9,7%. Динамически, с 2012 по 2017 гг. разница в пользу региона нарастала, после этого начала сокращаться и к 2021 г. вернулась к уровню 2011 г.

Таким образом, общая обеспеченность врачами всех специальностей в регионе находится на более высоком уровне, чем в целом по стране, однако, с 2018 г. отмечается тенденция к её снижению.

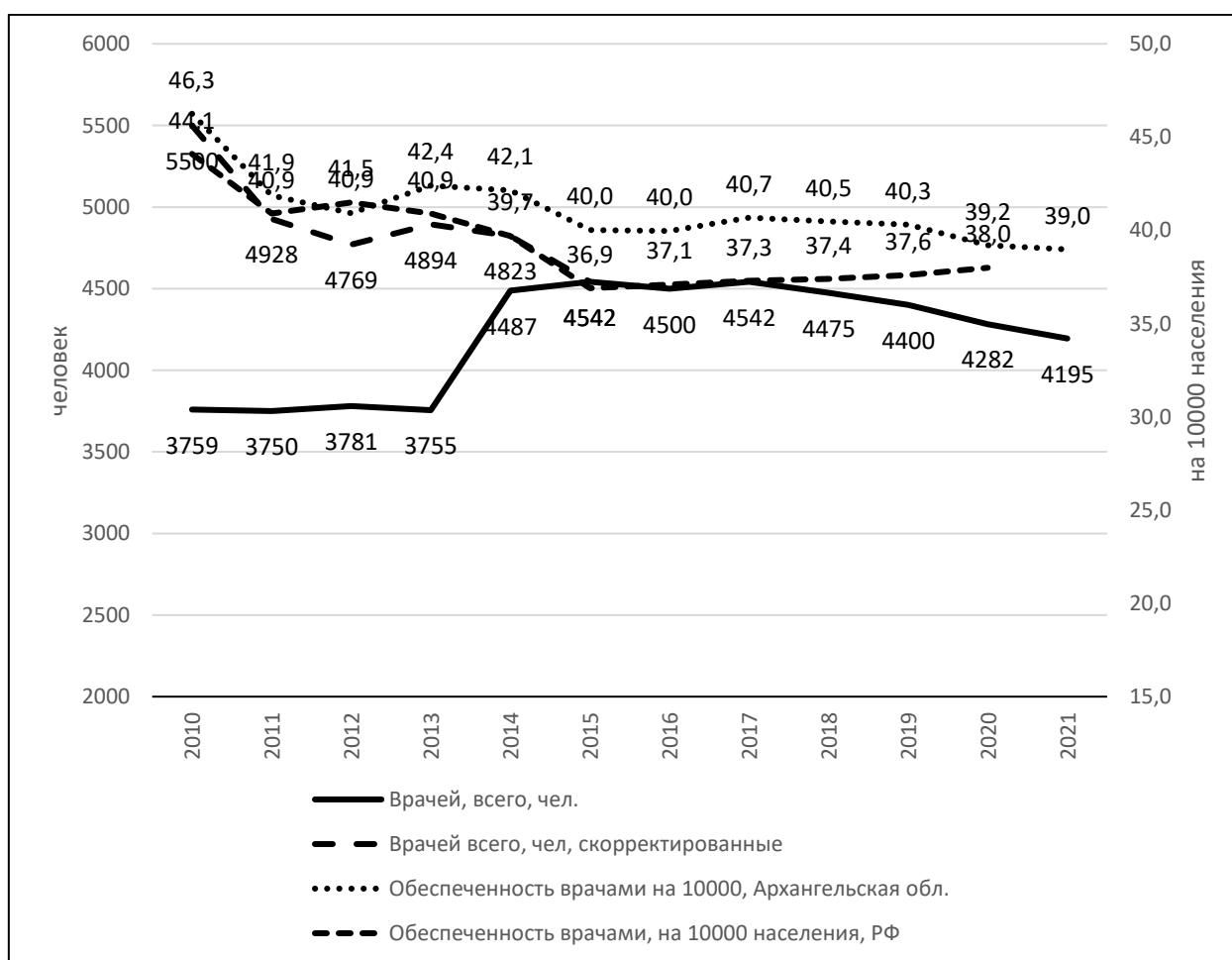


Рис. 1. Численность врачей и обеспеченность ими, Архангельская область, РФ, 2010-2021, человек, на 10000 населения.

Таблица 1

Показатели динамики анализируемых показателей
(численность врачей, обеспеченность врачами на 10000 населения)

Период	Количество врачей	Темп прироста		Разница в обеспеченности врачами Арх. обл. от РФ, на 10000, %
		цепной	базисный	
2010	5500	-	-	4,9
2011	4928	-10,4	-10,4	2,4
2012	4769	-3,23	-13,29	-1,4
2013	4894	2,62	-11,02	3,7
2014	4823	-1,45	-12,31	6,2
2015	4542	-5,83	-17,42	8,4
2016	4500	-0,92	-18,18	7,7
2017	4542	0,93	-17,42	9,1
2018	4475	-1,48	-18,64	8,2
2019	4400	-1,68	-20,0	7,2
2020	4282	-2,68	-22,15	3,2
2021	4195	-2,03	-23,73	-

Можно предположить, что динамика показателей абсолютной численности врачей находилась в зависимости от динамики изменения численности населения региона. Расчёт коэффициента опережения показывает более медленный темп убыли общей численности врачей по отношению к темпу убыли численности населения в отдельные годы (табл. 2). Однако средний уровень коэффициента опережения составил 0,98, что говорит о практическом паритете в темпах убыли численностей врачей и населения.

Таким образом, темпы убыли фактической численности врачей находятся в практическом паритете к убыли численности населения региона.

Таблица 2

Коэффициенты опережения кадровых ресурсов

год	Коэффициент опережения сокращения численности врачей над населением	Коэффициент опережения сокращения численности врачей клинических специальностей над населением	Коэффициент опережения сокращения численности врачей-организаторов здравоохранения над населением	Коэффициент опережения сокращения численности врачей не клинических специальностей над населением	Коэффициент опережения сокращения численности врачей не клинических специальностей над населением без учёта анестезиологов-реаниматологов
2010	0,91	-	-	-	
2011	0,98	-	-	-	
2012	1,04	-	-	-	
2013	0,99	0,99	0,98	1,14	1,16
2014	0,95	0,97	0,89	1,05	1,05
2015	1,00	0,99	0,75	0,91	0,89
2016	1,02	0,99	0,98	1,02	1,03
2017	0,99	1,01	1,00	1,04	1,04
2018	0,99	1,01	0,98	0,97	0,97
2019	0,98	0,98	0,95	1,02	1,01
2020	0,99	0,97	0,95	1,00	0,99
2021	0,91	0,98	0,96	1,00	1,00
ср. хрон.	0,98	0,93	0,93	1,01	1,01

Показатели общей численности врачей являются малоинформативными, поскольку, во-первых, зависят от возрастно-полового состава населения, а во-вторых, включают в себя врачей всех специальностей, как отнесенных к клиническим, так и организаторов здравоохранения и врачей не клинических специальностей.

В связи с этим, представляет интерес изучение динамических характеристик этих трёх групп.

Обеспеченность врачами клинических специальностей была наибольшей, на втором месте были врачи не клинических специальностей и организаторы здравоохранения на третьем (рис.2). Среди этих групп скорость убыли врачей не клинических специальностей была наибольшей в сравнении с врачами клинических специальностей и врачами-организаторами здравоохранения (табл. 2). Наименьшую скорость убыли по отношению к убыли населения региона в отдельные годы продемонстрировали врачи-организаторы здравоохранения. Однако в среднем скорость их убыли в отношении к скорости убыли населения была равна скорости убыли врачей клинических специальностей. Тем не менее, их скорость убыли в среднем (0,95) была ниже, чем скорость убыли врачей клинических специальностей.

Следует отметить, что к врачам не клинических специальностей относятся и анестезиологи-реаниматологи, что может оспариваться с практической точки зрения. В связи с этим рассчитали коэффициенты опережения динамики численности врачей неклинических специальностей без учёта врачей анестезиологов-реаниматологов (табл. 2). В этом случае были показаны сопоставимые результаты.

Таким образом, три основные группы врачей – организаторов здравоохранения, врачей-клиницистов и врачей не клинических специальностей показали разные динамические характеристики по отношению, как к изменению численности населения, так и по отношению друг к другу. Наибольший темп убыли по отношению к снижению численности населения продемонстрировала группа врачей не клинических специальностей, наименьший в отдельные годы по отношению к численности населения и к темпам убыли врачей клинических специальностей – группа врачей-организаторов здравоохранения.

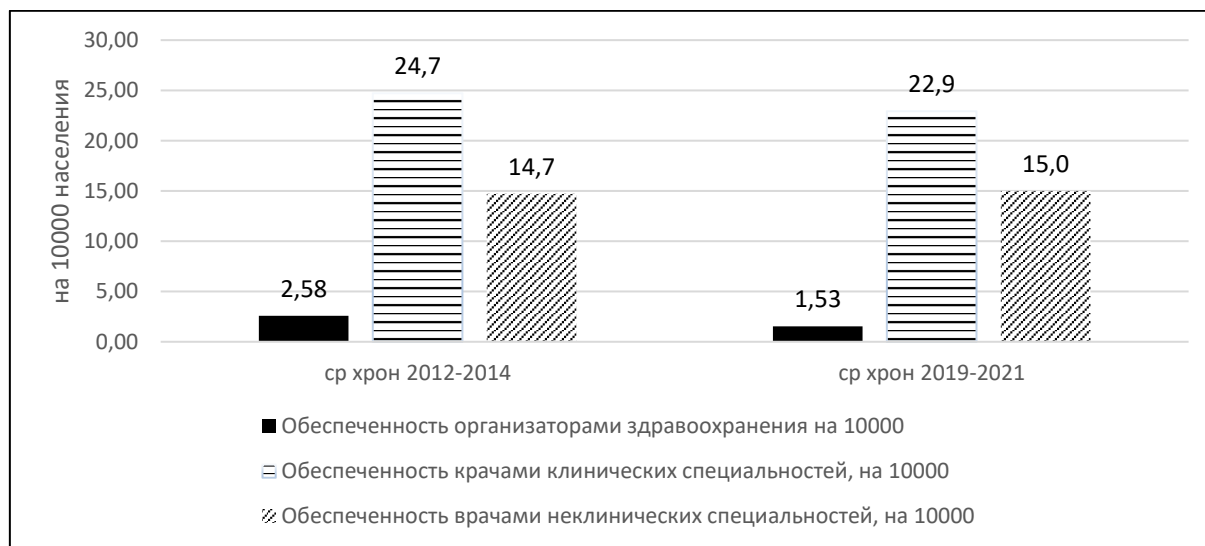


Рис. 2. Обеспеченность врачами клинических и не клинических специальностей, на 10000 населения, среднее хронологическое.

Поскольку непосредственную диагностическую и лечебную медицинскую помощь оказывают врачи клинических специальностей, далее станем использовать их характеристики, присовокупив к ним врачей анестезиологов-реаниматологов. Следует указать, что показатель обеспеченности врачами клинических специальностей на 10000 населения при этом увеличивается в среднем на 9,0%.

Расчёт индексным методом показывает, что с 2012 по 2021 гг. общая численность врачей уменьшилась на 12,04%. Это снижение было обеспечено понижением численности врачей клинических специальностей на 10,2%, снижения численности врачей-организаторов здравоохранения на 3,3%, но общее снижение численности врачей было преуменьшено за счёт увеличения численности врачей не клинических специальностей на 1,4%.

Таким образом, три основные группы врачей – организаторов здравоохранения, врачей-клиницистов и врачей не клинических специальностей показали разные динамические характеристики как по отношению к изменению численности населения, так и по отношению друг к другу. Наибольший темп убыли по отношению к снижению численности населения продемонстрировала группа врачей не клинических специальностей, наименьший в отдельные годы по отношению к численности населения и к темпам убыли врачей клинических специальностей – группа врачей-организаторов здравоохранения. Наибольший вклад в снижение общей численности врачей в регионе вносят врачи клинических специальностей.

Половой состав. На всём рассматриваемом временном периоде численность врачей-женщин превышала численность врачей-мужчин (рис. 3). Это отношение было выше, чем в целом по региону (2,3 женщины к 1 врачу-мужчине среди врачей против 1,1:1 в целом по региону) ($OR = 2,01$ (1,89 до 2,14), $F = 0,000000$, $\chi^2 = 489,63$). С 2015 г. доля женщин врачебных специальностей неуклонно возрастала и к 2021 г. достигла 70,6%. Расчёт индексным методом показывает, что в период 2011 – 2022 гг. общая численность врачей всех специальностей в регионе уменьшилась на 14,8%, при этом данное снижение было обеспечено на 13,05% снижением численности врачей-женщин и на 1,83% снижением численности врачей-мужчин.

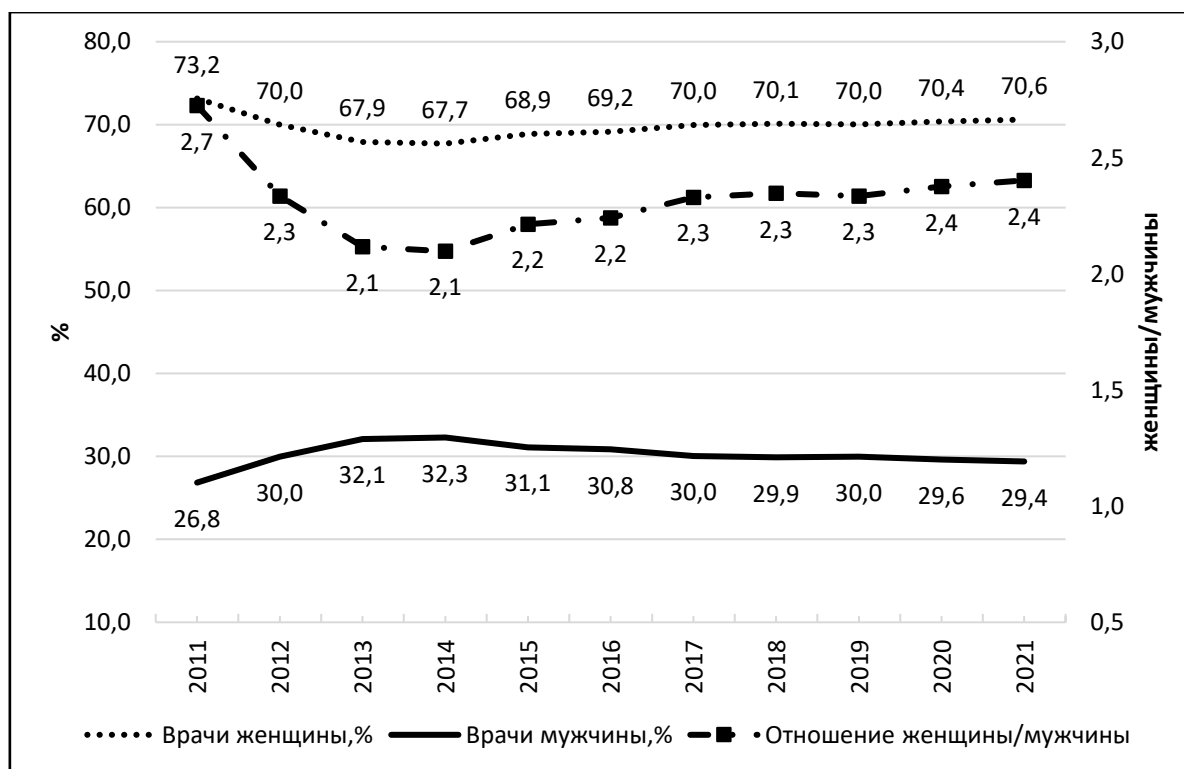


Рис. 3. Динамика долей и соотношения женщин и мужчин врачей, Архангельская область без НАО, 2011-2021, %, отношение.

Таким образом, в регионе преобладает женский состав врачей. При этом превалирование женщин во врачебных специальностях больше, чем отношение женщин и мужчин среди населения региона. Снижение общей численности врачей обеспечивается преимущественно за счёт снижения численности врачей-женщин.

Городские и сельские врачебные кадры. Обеспеченность врачебными кадрами на селе была в среднем на 67,9% меньше чем в городе. При этом обеспеченность врачами в сельской местности отличалась достаточно стабильной боковой динамикой, в то время как

обеспеченность врачами городского населения носила выраженный нисходящий тренд (рис.4). Более того, в период до 2015 г. обеспеченность врачами сельского населения росла за счёт увеличения их численности (число физических лиц с 2012 г. к 2015 г. выросло на 55 человек). В это же время общая численность сельского населения уменьшилась на 15569 человек.

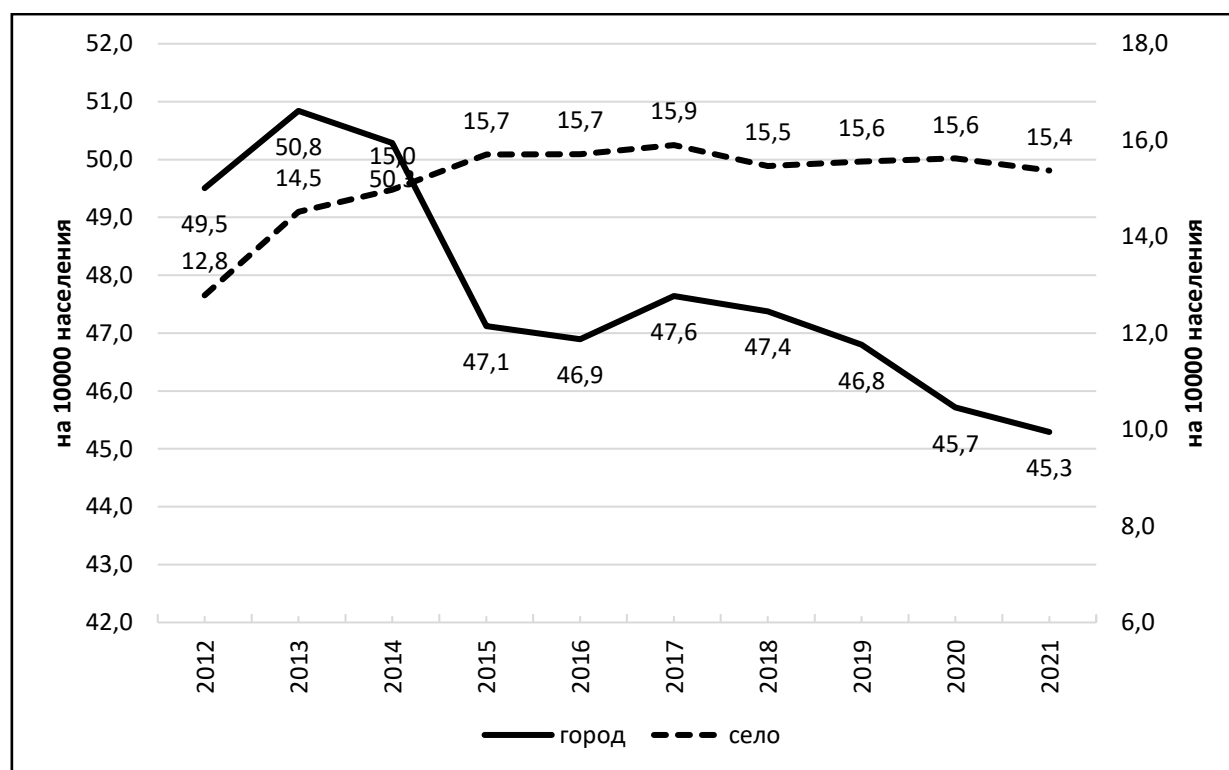


Рис. 4. Динамика обеспеченности врачами населения сельских и городских поселений, на 10000 сельского, городского населения, левая ось ординат – город, правая – село, 2012-2021.

При ближайшем рассмотрении, уровень урбанизации врачебных кадров, т.е. доля лиц данной профессии, трудящихся в городе, в начале второго десятилетия нового века была на уровне 92,7%, затем последовал период резкого снижения с последующим восстановительным ростом и к 2021 г. он стал равен 91,7%.

Расчёт индексным методом показал, что общее снижение численности врачей на 12,04% обеспечивалось снижением числа городских врачей на 12,1%. При этом данное снижение было приуменьшено ростом численности сельских врачей на 0,02%.

Таким образом, обеспеченность врачами в сельских регионах имеет достаточно стабильную боковую динамику, в городских – стабильно нисходящую. Снижение общей численности врачей обеспечивалось снижением врачей городских поселений.

Кадровая укомплектованность. В связи с тем, что основной профессиональной группой, участвующей в изменении динамических характеристик кадрового потенциала, являются врачи-клиницисты, а также потому, что именно они осуществляют непосредственно лечебно-диагностический процесс, обратимся к анализу их кадровой укомплектованности.

Отток врачей из государственной системы здравоохранения приводил к нарастанию дефицита занятых должностей, который к 2021 г. составил 1216,5 штатных единиц (в 2016 году дефицит составлял 469,3 штатных единиц, рост 159,2%). В результате, динамика укомплектованности врачами-клиницистами приобрела нисходящую тенденцию. С 2019 г. начал увеличиваться уровень коэффициента совместительства, в результате чего динамика этих показателей стала асинхронной (рис. 5).

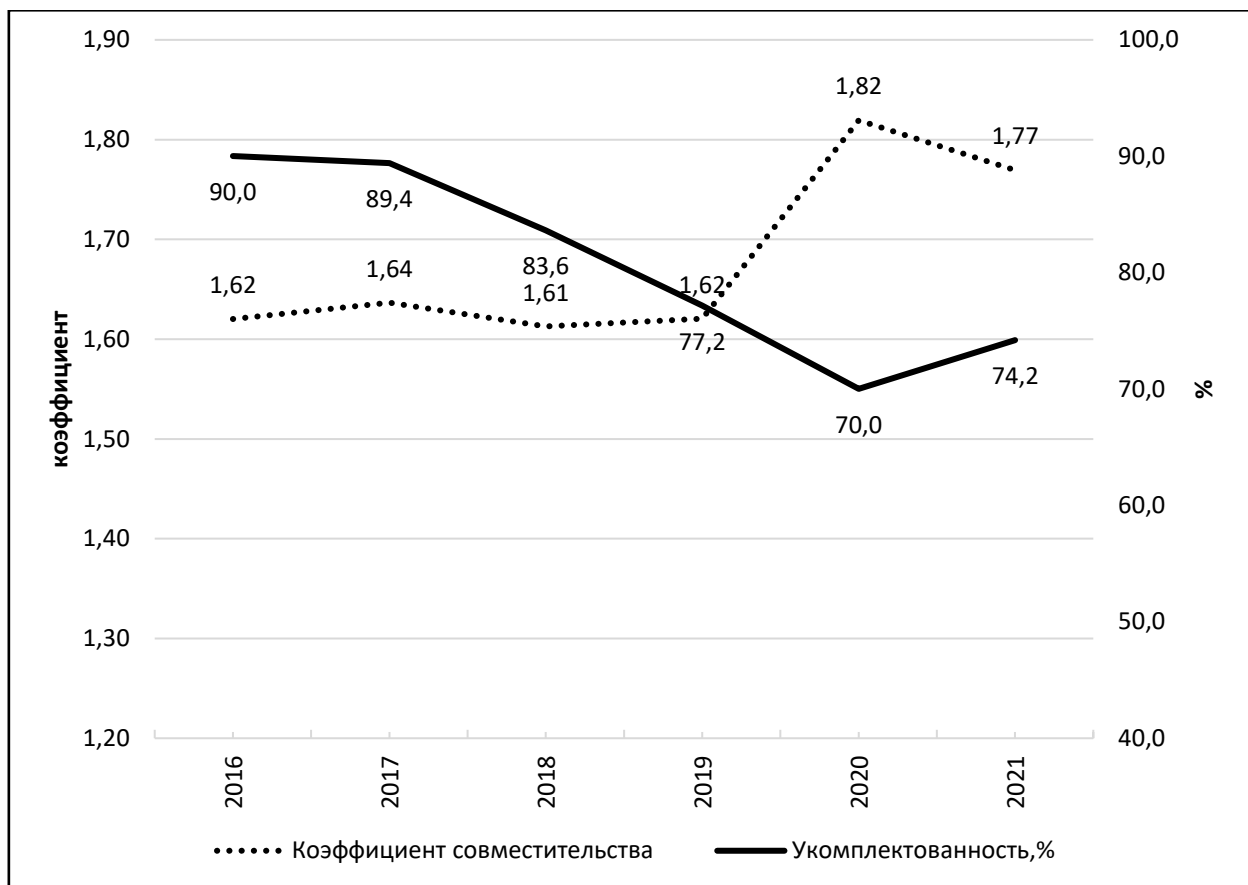


Рис. 5. Динамика показателей коэффициента совместительства и кадровой укомплектованности врачами клинических специальностей, левая ось ординат – коэффициент совместительства, правая – процент укомплектованности, 2016-2021.

Обсуждение результатов. Проведенными ранее исследованиями установлено наличие врачебного кадрового дефицита, как в целом в стране, так и на региональных уровнях. В качестве причин указываются различия в оплате труда между регионами, диспропорции в профессиональном составе, высокую долю лиц пенсионного возраста, высокий уровень урбанизации врачебных кадров, отток квалифицированных кадров в частный сектор медицины и др. [11-15]. Основными результатами нашего исследования также явились: констатация факта неуклонного снижения численности врачей, прежде всего клинических специальностей, ведущая роль врачей-клиницистов, врачей городских поселений и врачей-женщин в отрицательной динамике общей численности врачей. В целом, эти особенности объясняются численным превосходством этих групп над остальными. Выявленный выброс значения в 2011 г. можно объяснить техническими причинами (изменениями в отчетности и т.п.), поскольку в последующие периоды общая тенденция приобрела прежний характер.

Нами установлено, что изменение численности трех основных групп врачей (клинических специальностей, организаторов здравоохранения, неклинических специальностей) имеет различную динамику. В частности, обращает на себя внимание большая в сравнении с врачами клинических специальностей стабильность динамического рисунка изменения численности врачей-организаторов, что, возможно, связано с их меньшей мобильностью в части альтернативности профессиональной траектории, и, как следствие, естественной охранительной социально-психологической мотивированностью.

Выявлено, что в отличие от городских поселений, обеспеченность врачами села практически не меняется с течением последнего времени. Более того, к 2015 г., по-видимому, за счёт реализации государственных программ по поддержке сельского здравоохранения, обеспеченность выросла, вышла на плато и удерживается без особых восходящих или нисходящих тенденций. Поскольку вычислительно показатель обеспеченности связан с численностью соответствующего населения, его динамика будет связана с изменением

численности этого населения, в нашем случае сельского [16]. Кроме того, выявленный факт может быть обусловлен как различиями в динамике убыли городского и сельского населений, так и меньшей мобильностью сельских врачей, связанных обязательствами с работодателями. Эти предположения, также как и установленный факт значительной урбанизации врачебных кадров, что может быть связано с централизацией медицинской помощи, требуют отдельного подтверждения.

Установлено, что профессия врача – это в большей степени женская профессия, причём соотношение женщин и мужчин в данной специальности больше, чем в целом по региону и неуклонно нарастает. Это означает, что половой состав населения не является определяющим фактором для женского гендерного перевеса и говорит о превалировании иных, возможно, социально-экономических факторов, когда специальность врача перестаёт быть привлекательной для мужчин в силу малой оплачиваемости, возрастания административной нагрузки, непосредственно не связанной с выполнением врачебных обязанностей и т.п. К сожалению, форма отчетности № 30 не позволяет подробнее проанализировать половое распределение по отдельным врачебным специальностям, что не дает возможности сделать выводы о динамике численности женщин, прежде всего в клинических врачебных специальностях, особенно в тех из них, которые традиционно считались мужскими (хирургического профиля). Однако, решение этой задачи возможно при прицельном получении данных от кадровых служб лечебных учреждений, а выявление мотивационных компонент – при проведении социологических исследований. Помимо этого, перспективно представляет интерес изучение полового состава выпускников медицинских учебных учреждений, как поставщиков врачебных кадров для системы здравоохранения.

Наконец, мы выяснили, что снижение численности врачей сопровождается характерными изменениями в виде снижения кадровой укомплектованности и возрастанием уровня совместительства. При этом второй процесс начался позднее, чем первый. Это обстоятельство объясняется изменением кадровой политики, когда за счёт введения штатных единиц врачи стимулируются к совместительству с целью повышения их заработной платы, удержания на должном уровне выполнения государственного задания, снижения кадрового дефицита и замедления, а в идеале, остановке потери физических лиц, особенно клинических специальностей. Эффективность данных мер достаточно давно подвергается сомнению, но требует отдельного рассмотрения в силу сложности и взаимообусловленности составляющих [17].

Выводы. Итак, результатом нашего исследования, носящего характер первого приближения, является констатация неуклонного снижения врачебного кадрового потенциала Архангельской области, прежде всего за счёт врачей, непосредственно занимающихся диагностикой и лечением пациентов. Полученные результаты открывают направления для дальнейшего изучения обозначенной проблемы с целью установления её факторогенеза и разработки новых методов, направленных на эффективное регулирование кадрового потенциала [18, 19].

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Шельгин К.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Некорыснoв Д.А., Кузнецoва И.Г., Чечина О.С., Вагин С.Г. Инновации в HR менеджменте в отрасли здравоохранения. Научный вестник: финансы, банки, инвестиции. 2020.1 (50). 194-202.

2. Алексеенко С.Н., Мурашко Р.А. Анализ кадрового состава в городской и сельской местности онкологической сети Краснодарского края (численность, квалификация, укомплектованность штатная и физическими лицами). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. (2). 688-697. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-688-697
3. Найговзина Н.Б., Сон И.М., Зимина Э.В. Подходы к оценке численности управленческих кадров здравоохранения. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. (4). 537-558. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-537-558
4. Медведева О.В., Сошкин А.А., Большова Т.В., Лиферов Р.А. Трендотчинг обеспеченности управленческими кадрами регионального здравоохранения. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. (4). 497-506. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-497-506
5. Ендовицкая Ю.В., Меньшикова Л.И. Динамика кадровой обеспеченности врачами-эндокринологами в российской федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. (2). 377-390. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-377-390
6. Шельгин К.В., Ушакова Т.Н., Зыкова Н.В., Ложкина Л.И., Микитюк В.Н. Результативность управления системой здравоохранения (на примере Архангельской области). Экология человека. 2023. 30(2). (в печати).
7. Койков В.В. Использование фактических данных при принятии управленческих решений в сфере здравоохранения. Journal of Health Development. 2015. 2 (15). 68-78.
8. Омеляновский В.В., Безденежных Т.П., Алхасов Т.Г., Лукьянцева Д. В. Международный опыт планирования кадровых ресурсов здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019. 3 (37). 32-45. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.37.3.032-045
9. Попускало В.С. Обнаружение аномальных измерений при обработке данных малого объема. Технология и конструирование в электронной аппаратуре. 2016. 4-5. 42-46.
10. Шельгин К. В. Алкогольная и неалкогольная составляющие смертности в России, 1980-2015 гг. Социальные аспекты здоровья населения (электронное научное издание). 2017. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-i-nealkogolnaya-sostavlyayuschiesmertnosti-v-rossii-1980-2015-gg> (дата обращения: 20.12.2022).
11. Белова Н. И. Сельское здравоохранение: состояние, тенденции и проблемы. Социологические исследования. 2017. 3. 97-105.
12. Слепцова Е. В., Гапеева В. О. Проблемы кадровой обеспеченности организаций здравоохранения. Экономика и бизнес: теория и практика. 2019. 3-2. 104-107. doi: 10.24411/2411-0450-2019-10447.
13. Медведева О. В., Меньшикова Л. И., Чвырева Н. В., Гажева А. В., Большов И. Н. Региональное общественное здоровье: оценка вклада кадровой обеспеченности здравоохранения. Экология человека. 2021. 12. 4-13.
14. Дмитренко Л. Б., Борисов В. А. Основные направления повышения эффективности использования кадрового потенциала учреждений здравоохранения области. Регион: системы, экономика, управление. 2021. 2 (53). 120-125.
15. Неплюева Г. А., Соловьева А. Е., Зайцев В. В., Авдонина Н. Г., Беспалов А. В., Ендубаева Г. В., Федоренко А. А., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э., Конради А. О., Виллевалде С.В. Сопоставительный анализ (бенчмаркинг) показателей кадрового обеспечения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в регионах Северо-Западного федерального округа. Российский кардиологический журнал. 2022. 27(2S). 4950. doi:10.15829/1560-4071-2022-4950.
16. Абзалиева А.Р., Каусова Г.К., Абзалиев Ж.Р., Абдраимова Э.Т., Мусина И.М. Использование метода Wisn для расчета потребности в кадровых ресурсах здравоохранения. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2018. 3. 295-297.

17. Волкова М.В., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Кривелевич Е.Б., Транковская Л.В., Ермолицкая М.З., Кучерова С.В. Анализ кадрового ресурса системы здравоохранения Приморского края. Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. 3 (65). 84-88.
18. Аксенова Е.И., Вашаломидзе Е.В., Вишневская Н.Г., Гуськова И.В., Филимонова И.В. Управление человеческими ресурсами в организациях здравоохранения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. 28 (спецвыпуск). 674—679. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s1-674-679>
19. Хальфин Р.А., Орлов С.А., Мадьянова В.В., Столбов А.П., Качкова О.Е. Современные подходы к оценке эффективности использования ресурсов здравоохранения (обзор). Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020. 3-4. 3-12. DOI: 10.26347/1607-2502202003-04003-012.

References:

1. Nekorysnov D.A., Kuznetsova I.G., Chechina O.S., Vagin S. G. Innovations in HR-management in the healthcare industry. Scientific Bulletin: finance, banks, investments. 2020.1 (50). 194-202. in Russian.
2. Alekseenko S.N., Murashko R.A. Analysis of staffing in urban and rural areas of the oncology network of Krasnodar Krai (number, qualifications, staffing and physical persons). Modern Problems of Public Health and Medical Statistics. 2021. (2). 688-697. in Russian. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-688-697
3. Naygovzina N. B., Sohn I. M., Zimina E. V. (2022). Approaches to estimating the number of health care management personnel. Modern problems of health care and medical statistics. 2022. (4). 537-558. in Russian. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-537-558
4. Medvedeva O. V., Soshkin A. A., Bolshova T.V., Liferov R.A. Trenddwatching of managerial personnel provision of regional health care. Modern Problems of Health Care and Medical Statistics. 2022. (4). 497-506. in Russian. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-497-506
5. Endovitskaya Y. V., Menshikova L.I. Dynamics of staffing levels of endocrinologists in the Russian Federation. Modern Problems of Public Health and Medical Statistics. 2022. (2). 377-390. in Russian. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-377-390
6. Shelygin K.V., Ushakova T.N., Zykhova N.V., Lozhkina L.I., Mikityuk V.N. Effectiveness of Health System Management (Case Study of the Arkhangelsk Region). Human Ecology. 2023. 30(2). in Russian. (in press).
7. Koykov V.V. The use of evidence in making management decisions in health care. Journal of Health Development. 2015. 2 (15). 68-78. in Russian.
8. Omelyanovsky V.V., Bezdenezhnykh T.P., Alkhasov T.G., Luk'yantseva D.V. International experience of health workforce planning. Medical Technologies. Evaluation and choice. 2019. 3 (37). 32-45. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.37.3.032-045. in Russian.
9. Popukailo V.S. Detection of anomalous measurements in low-volume data processing. Technology and design in electronic equipment. 2016. 4-5. 42-46. in Russian.
10. Shelygin K. V. Alcoholic and non-alcoholic components of mortality in Russia, 1980-2015. Social aspects of population health (electronic scientific publication). 2017. 3. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-i-nealkogolnaya-sostavlyayuschie-smertnosti-v-rossii-1980-2015-gg> (accessed 20.12.2022). in Russian.
11. Belova N.I. Rural health care: state, trends and problems. Sociological Studies. 2017. 3. 97-105. in Russian.
12. Sleptsova E.V., Gapeeva V.O. Problems of staffing of health care organizations. Economics and business: theory and practice. 2019. 3-2. 104-107. doi: 10.24411/2411-0450-2019-10447. in Russian.
13. Medvedeva O.V., Menshikova L.I., Chvyreva N.V., Gazheva A.A. V., Bolshov I. N. Regional public health: assessing the contribution of health care staffing. Human Ecology. 2021. 12. 4-13. in Russian.

14. Dmitrenko L.B., Borisov V.A. Main directions of increasing the efficiency of the use of human resources of health institutions in the region. Region: systems, economy, management. 2021. 2 (53). 120-125. in Russian.
15. Neplyueva G.A., Solovyova A.E., Zaitsev V.V., Avdonina N.G., Bepalov A.V., Yendubaeva G.V., Fedorenko A.A., Yakovlev A.N., Zvartau N.E., Konradi A.O., Villevalde S.V. Comparative analysis (benchmarking) of staffing indicators for specialists involved in providing medical care to patients with circulatory system diseases in the regions of the Northwestern Federal District. Russian Journal of Cardiology. 2022. 27(2S). 4950. doi:10.15829/1560-4071-2022-4950. in Russian.
16. Abzalieva A.R., Kausova G.K., Abzaliev J.R., Abdraimova E.T., Musina I.M. Using the «Wisn» method to calculate the need for human resources in healthcare. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2018. 3. 295-297. in Russian.
17. Volkova M.V., Shahgeldyan K.I., Gelzer B.I., Krivelevich E.B., Trankovskaya L.V., Ermolitskaya M.Z., Kucherova S.V. Analysis of the human resource of the health system of Primorsky Krai. Pacific Medical Journal. 2016. 3 (65). 84-88. in Russian.
18. Aksenova E. I., Vashalomidze E. V., Vishnevskaya N. G., Guskova I.V., Filimonova I.V. Human resource management in health care organizations. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2020. 28 (special issue). 674-679. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s1-674-679>. in Russian.
19. Khalfin R.A., Orlov S.A., Madianova V.V., Stolbov A.P., Kachkova O.E. Modern approaches to assessing the effectiveness of health care resources (review). Problems of standardization in public health. 2020. 3-4. 3-12. DOI: 10.26347/1607-2502202003-04003-012. in Russian.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2023_1_104

УДК: 616.2 – 008.331.1

¹Антипова Е.П., ¹Моисеева М.В., ¹Багишева Н.В.,
^{1,2}Мордык А.В., ¹Джусоева Е.Г., ¹Стрельцова В.В.

**COVID-19 В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:
 РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Достоевского, дом 4, корпус 2

Резюме. Целью настоящей работы была попытка систематизации имеющихся в доступной литературе данных о риске развития новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), роли рецепторов ангиотензинпревращающего фермента в течение данной инфекции. Учитывая количество жертв новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARSCoV-2 (COVID-19), 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию, за период с декабря 2019 г., когда в Китае был выявлен первый случай атипичной пневмонии. Накоплено большое количество данных о тесной взаимосвязи между тяжестью течения заболевания COVID-19 и различными сопутствующими заболеваниями, в частности АГ. В том числе всё больше публикаций как о значительно большем риске инфицирования COVID-19 у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), так и о риске развития осложнений у данной группы пациентов. В статье рассматриваются риски тяжелого течения заболевания COVID-19 у пациентов с АГ, в том числе роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, артериальная гипертензия, рецепторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензинпревращающий фермент.

¹Antipova E.P., ¹Moiseeva M.V., ¹Bagisheva N.V.,

^{1,2}Mordyk A.V., ¹Dzhusoeva E.G., ¹Streltsova V.V.

ARTERIAL HYPERTENSION AND COVID-19: THE ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME RECEPTORS IN INFECTION.

¹Omsk State Medical University, 12 Lenina str., Omsk, 644099;

²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, 4 Dostoevskogo str., building 2, Moscow, 127473

Abstract. The aim of this work was an attempt to systematize the data available in the available literature on the risk of developing coronavirus infection (COVID-19) in patients with arterial hypertension (AH), the role of angiotensin-converting enzyme receptors in infection. Given the number of victims of the new coronavirus infection caused by the SARSCoV-2 virus (COVID-19), on March 11, 2020, the World Health Organization declared a pandemic since December 2019, when the first case of SARS was detected in China. A large amount of data has been accumulated on the close relationship between the severity of the course of COVID-19 disease and various comorbidities, in particular arterial hypertension (AH). Including more and more publications both about a significantly greater risk of infection with COVID-19 in people with diseases of the cardiovascular system (CVS), in particular, hypertension, coronary artery disease, and about the risk of complications in this group of patients. The article discusses the risks of severe COVID-19 disease in patients with hypertension, including the role of angiotensin-converting enzyme receptors.

Keywords: coronavirus, COVID-19, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system receptors, angiotensin converting enzym.

Существует мнение, что пандемия коронавирусной инфекции вызовет новую пандемию неинфекционных заболеваний, в том числе и поражающих сердечно-сосудистую систему (ССС) [1, 2].

Повышение артериального давления (АД) и его последствия остается основной причиной смертности во всём мире и составляет 10,4 млн смертей в год [2]. Ведущую роль в регуляции уровня артериального давления играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Первым в этом каскаде реакций является ренин, вырабатываемый почками. Он способствует превращению ангиотензиногена печени в неактивный ангиотензин 1 (АТ I), который затем под действием ангиотензин превращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин 2 (АТ2). Рецепторы к АПФ существуют 4 типов. Наиболее изучены АПФ рецепторы 1 типа и АПФ рецепторы 2 типа. Они коренным образом отличаются как по регулируемыми через них сигнальным реакциям, так и по ответам клеток мишеней [3].

Связывание АТ1-рецепторов с агонистами, приводит к стимуляции процессов вазоконстрикции, пролиферации и воспаления. Стимуляция АТ1-рецепторов, вызывает вазодилатацию, подавление пролиферации эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудов и противовоспалительные эффекты (это происходит путем повышения активности различных изоформ NO-синтаз). АПФ-2, хотя он имеет сходный аминокислотный состав с АПФ-1, оказывает антипролиферативные, противовоспалительные эффекты и способствует вазодилатации. Это происходит за счет того, что АПФ-2, воздействуя на АТ II, расщепляет его до ангиотензина 1–7. В конечном итоге АТ1–7 связывается, как и АТ II, со специфическими рецепторами клетки (MAS-рецепторы) и оказывает вазодилатирующие и антипролиферативные эффекты. Таким образом, MAS-рецептор является функциональным антагонистом АТ1-рецептора, а АТ1–7 – антагонистом АТ II и обладает протективными эффектами для сердечно-сосудистой системы (ССС). Но для его образования необходима достаточная концентрация АПФ-2.

Существует 2 формы АПФ-2 – мембраносвязанная и растворимая [4]. Мембраносвязанная форма фермента является функционально активной. Наличие двух форм АПФ-2 играет важную роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки и ткани организма, связываясь с мембраносвязанной формой АПФ-2 рецепторов. Для этого необходим протеолитический фермент – трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, которая с высокой интенсивностью экспрессируется в эпителиальных клетках легких человека, в сердце, почках, кишечнике, мозге и яичках [5]. Посредством вышеописанного механизма происходит проникновение вируса внутрь клетки; кроме того, при коронавирусной инфекции происходит снижение концентрации АПФ-2, что приводит к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повреждению легких и других органов и систем. Нарушение соотношения процессов вазоконстрикции, пролиферации и воспаления, вызываемых связыванием АТ I-рецепторов с агонистами и эффектов, вызываемых стимуляцией АТ II-рецепторов (вазодилатирующие и антипролиферативные эффекты) [2] ведёт к нарушению работы целостного организма.

SARS-CoV-2 – РНК содержащий вирус, который может поражать практически все органы и системы организма. Объясняется это тем, что, как уже было сказано, вирус обладает сродством к рецепторам ангиотензин превращающего фермента (АПФ), который, будучи фиксированным на поверхности клеток, служит рецептором для входа в них SARS-CoV-2, тем самым способствуя распространению инфекции в организме. Рецепторы АПФ обильно экспрессируются на эндотелиальных клетках сосудов как малых, так и крупных артерий и вен. При коронавирусной инфекции нарушается функция микрососудов со сдвигом сосудистого равновесия в сторону большего сужения сосудов с последующей ишемией органов, воспалением с ассоциированным отеком тканей и прокоагулянтным состоянием. Сосудистый эндотелий является очень важным органом эндокринной системы, который незаменим для регуляции сосудистого тонуса и поддержания сосудистого гомеостаза. Данное состояние принято называть эндотелиальной дисфункцией. По данным ряда авторов, одной из

составляющих патогенеза всех кардиометаболических заболеваний является эндотелиальная дисфункция [7].

Наиболее часто поражаемые органы при коронавирусной инфекции – это легкие, сердечно-сосудистая система и органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это объясняется наибольшей концентрацией мембрансвязанной формы АПФ-рецепторов в данных органах [3].

Поражение сердца при COVID-19. По данным большинства авторов, при коронавирусной инфекции имеет место различное по патогенезу поражение сердца: диффузное поражение сердечной мышцы (миокардит) и поражение эндотелия сосудов с развитием коронарита и микрососудистых тромбозов на фоне гиперкоагуляции. Такая морфология поражения объясняется тем, что АПФ-рецепторы локализованы именно в эндотелии сосудов сердца. Кроме того, может наблюдаться декомпенсация имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и манифестация кардиотоксичные эффекты препаратов, применяющихся для лечения COVID-19. По разным данным, развитие миокардита на фоне коронавирусной инфекции колеблется от 19,0 до 27,8 процентов случаев [8]. Данные основываются на аномалиях ЭКГ (снижение вольтажа, изменения сегмента ST, инверсия зубца T, а также появление патологического зубца Q) [9], повышения уровня тропонина [10], диффузный гипокинез миокарда, снижение фракции выброса и дисфункцию левого и правого желудочков [11].

Поражение легких при COVID-19. По данным большинства авторов, патологический процесс, который мы можем наблюдать в лёгких при коронавирусной пневмонии, может быть описан как интерстициальное воспаление. (12). Поражаются альвеолциты, значительные изменения наблюдаются в эндотелии сосудов, где максимально сконцентрированы рецепторы к АПФ что ведет к нарушению функционирования барьера между поступающим в легкие воздухом и кровью, внутри капилляров, а также нарушается функция сурфактанта внутри альвеол [12,13]. Когда имеет место генерализация инфекционного процесса, значимо повышается продукция цитокинов, способствующих воспалению и хемокинов с развитием «цитокинового шторма». Максимальный уровень наблюдается для следующих ИЛ: (interleukin, IL) 6, 8, 18, а также у фактора некроза опухоли альфа (tumornecrosisfactor-alpha, TNF α), т.е развивается иммунная реакция гиперэргического типа. В очагах воспаления (внутри альвеол и в интерстиции) активированные макрофаги кроме выработки медиаторов воспаления секретируют ростовые факторы, запускающие процесс репарации и активирующие фибробласты [12,]. Кроме того, активируются нейтрофилы, которые реагируют на любое нарушение гомеостаза в органах дыхания.

Морфологические изменения в лёгких при COVID-19 можно разделить на раннюю стадию, когда происходит экссудация содержимого из сосудов внутрь альвеол, и стадию пролиферации, когда под действием активированных фибробластов и нейтрофилов происходит усиленная репарация ткани внутри альвеол [14].

При развитии «цитокинового шторма» нейтрофилы выделяют фактор активации тромбоцитов, который способствует агрегации и секвестрации тромбоцитов, и стимулирует процессы фиброобразования. Система мононуклеарных фагоцитов легких сопоставима с системой мононуклеарных фагоцитов печени, потому и развивающийся фиброз ткани легкого в исходе ОРДС при коронавирусной инфекции можно сравнить с циррозом печени, развивающимся в исходе вирусных поражений.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19. Вирус SARS CoV-2 инфицирует эпителиоциты кишечника, вызывая различные гастроэнтерологические симптомы, такие как тошнота, рвота, анорексия. Самым часто встречающимся из них является диарея [16]. На данный момент большинство авторов описывает 3 основных пути развития диареи при коронавирусной инфекции:

- непосредственное поражение эпителиоцитов кишечника вирусом (поскольку в эпителии имеются рецепторы к АПФ-2),
- иммунологическое поражение ЖКТ (цитокиновый шторм),
- антибиотик ассоциированная диарея.

По данным различных авторов, симптомы поражения ЖКТ в виде диареи отмечали 34-72,6% пациентов [16].

Китайские учёные, исследовавшие частоту желудочно-кишечных проявлений инфекции COVID-19, также показали, что наиболее частыми специфическими проявлениями была диарея (как у детей, так и у взрослых), продолжительностью средним 4 дня [16].

Ожирение и COVID-19. Большинство авторов указывают на отчетливую связь между ожирением и тяжестью течения коронавирусной инфекции. Среди пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² в 2 раза чаще требовалась госпитализация как таковая и в 1,8 раза чаще госпитализация в отделение интенсивной терапии по сравнению с пациентами без ожирения [19,20]. Ожирение не только коррелирует с более тяжелым течением инфекции у пациентов с высоким ИМТ, но и достоверно повышает риск летального исхода. Среди погибших пациентов у 88,24 % ИМТ превышал 25 кг/м², при этом в группе выживших – доля лиц с ожирением составила лишь 18,95 % [21].

В отчёте Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC) Великобритании приводятся данные по 5578 пациентам, госпитализированным в отделение интенсивной терапии в связи с тяжёлым течением COVID-19, среди которых 63 % имели ожирение или избыточную массу тела. Патогенез влияния ожирения на утяжеление течения инфекционного процесса следующий:

- увеличение массы тела ведёт к снижению растяжимости стенок грудной клетки за счёт отложения жира вокруг рёбер, с этим же связано затруднение в увеличении объёма грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении снижает подвижность легких, избыточное отложение жира в брюшной полости ограничивает экскурсию диафрагмы [21];
- при ожирении уровни лептина (провоспалительный адипокин), интрлейкина-6 и туморнекротизирующего фактора альфа повышены, а концентрация адипонектина (противовоспалительный адипокин) снижена, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа [22];
- больные с ожирением имеют более высокие уровни факторов свёртываемости крови [23], а также гиперактивацию тромбоцитов [24]. При коронавирусной инфекции значительно увеличиваются уровни D-димеров и антифосфолипидных антител [25], что связано с активацией коагуляции;
- при высоком уровне жировой ткани происходит инфильтрация адипоцитов макрофагами с последующим развитием местного воспаления [26].

Вследствие этого изменяется метаболическая активность жировой ткани. Выраженность воспаления напрямую коррелирует со степенью ожирения [27]. Так как воспалительная реакция протекает в ткани, которая может составлять до 50% и более от всей массы тела, предположение о системных проявлениях становится закономерным. То есть локальные воспалительные процессы в жировой ткани сопровождаются хроническим слабовыраженным воспалением [28]. Адипокины, в частности, лептин, выделяемые адипоцитами, являются разновидностью цитокинов [29]. Уровень лептина растёт пропорционально объёму жировой ткани. Основная мишень лептина – центральная нервная система, преимущественно гипоталамические структуры [30]. Лептин – это основной регулятор количества жира в организме. Он способствует уменьшению потребности в пище и к повышению потребления энергии. Уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ и уровнем АД. Уровень лептина в плазме значительно выше у людей, страдающих артериальной гипертензией, чем у людей с нормальным АД [31]. Лептин стимулирует активацию симпатико-адреналовой системы. Катехоламины, в свою очередь, снижают продукцию лептина, однако, если развивается метаболический синдром, то эти взаимодействия нарушаются и повышенный уровень лептина в сочетании с гиперактивацией нейрогуморальных систем способствует развитию воспалению и возникновению АГ [27].

Роль АПФ рецепторов в течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением требует дополнительного изучения.

Дефицит уровня цинка в крови и COVID-19. Роль ионов цинка в развитии противовирусного иммунитета достаточно детально изучена [1]. Цинк принимает участие как в развитии врождённых, так и приобретённых иммунных реакций. Показано подавление репликации вируса гриппа ионами цинка, а у коронавирусов показано ингибирование связывания и удлинения их РНК-зависимой РНК полимеразы [32].

К дефициту цинка могут вести многие факторы:

- нарушение всасывания из-за особенностей диеты;
- патология ЖКТ;
- злоупотребление алкоголем;
- патология мочевыделительной системы;
- действие некоторых ЛП, (например, блокаторов кальциевых каналов в следствие подавления реабсорбции цинка в почечных канальцах и увеличения цинкурии) [32]. В частности, у пациентов с впервые выявленной АГ при монотерапии диуретиками или блокаторами кальциевых каналов, наблюдается увеличение цинкурии [32] снижение уровня цинка в крови [33].

Учитывая данные о более тяжелом течении инфекции COVID у лиц пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями, принимающими сопутствующую терапию препаратами, снижающими уровень цинка в крови, а также в клетках, целесообразно контролировать уровень цинка в крови и моче, включать препараты, содержащие цинк в состав комплексной терапии данных пациентов. Целевые уровни цинка у данной категории пациентов требуют более детального изучения, однако по общепопуляционным данным, рекомендуемая доза составляет 15-30 мг в сутки [33, 34] По тяжести последствий среди поражений сердечно-сосудистой системы при COVID-19, на наш взгляд, наиболее значимо течение АГ. Wang L с соавторами провели метаанализ, где оценивали связь между течением COVID-19 и АГ. Они пришли к выводу, что АГ, независимо от других факторов, включая возраст, ассоциирована с 2,5-кратным риском развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, а также сопоставима с риском развития смертельного исхода [35]. Роль рецепторов АПФ в регуляции уровня цинка изучена недостаточно.

Заключение. В настоящем обзоре мы рассмотрели влияние артериальной гипертонии, в частности роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента, как независимого фактора риска изменений в лёгких, в сердце и в желудочно-кишечном тракте при COVID-19. Артериальная гипертония отягощает течение коронавирусной инфекции, в том числе в сочетании с ожирением и дефицитом уровня цинка в крови. Роль остальных факторов риска в развитии и течении АГ при COVID-19, таких как гиперлипидемия, уровень глюкозы в крови, сахарный диабет, поражение почек требует дальнейшего изучения.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Личный вклад авторов:

Антипова Е.П. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы; анализ литературы по теме обзора; написание текста статьи);

Моисеева М.В. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы; написание текста статьи; научное редактирование);

Багишева Н.В. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы; написание текста статьи; техническое редактирование);

Мордык А.В. – 20% (разработка концепции и дизайна обзора литературы; научное редактирование; утверждение окончательного текста статьи);

Джусоева Е.Г. – 10% (анализ литературы по теме обзора; техническое редактирование);

Стрельцова В.В. – 10% (анализ литературы по теме обзора, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Ротарь О.П., Конради А.О., Коростовцева Л.С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2020.26(2).124–132. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
2. Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш., Павлов А.В., Плотникова М.Р., Пушкарева А.Э., Павлов В.Н. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020. 26(3). 240–247. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
3. Karnik S.S., Unal H., Kemp J.R. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli [corrected]. Pharmacol Rev. 2015. 67(4). 754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454.
4. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. Circ Res. 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
5. Shirogane Y., Takeda M., Iwasaki M. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. J.Virol. 2008. 82(17). 8942–6. DOI: 10.1128/JVI.00676-08.
6. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. Системные гипертензии. 2020. 17(3). 35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362.
7. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. Circ Res. 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
8. Карпунина Н.С., Хлынова О.В., Шумович И.В. Поражение сердца при COVID-19: Непосредственные и отдаленные наблюдения. Пермский медицинский журнал. 2021. 38(3). 48-60. DOI: 10.17816/pmj38348%60.
9. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID%19). JAMA Cardiol. 2020. 5. 819–824.
10. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020. 5. 811–818.
11. Ma K. L., Liu Z. H., Cao C. F., Liu M. K., Liao J., Zou J. B., Wang H. Q. COVID-19 myocarditis and severity factors: an adult cohort study. MedRxiv. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>
12. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. Клиническая практика. 2020. 11(2). 21–37. DOI: 10.17816/clinpract34849.
13. Tian X Li.C., Huang A. Potent binding of 2019 novelcoronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific humanmonoclonal antibody. Emerg Microbes Infect. 2020. 9(1). 382–385. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729069
14. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. Здоровье ребенка. 2020. 15(2). 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
15. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. Алгоритм ведения пациентов с COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. Москва: 2020.
16. Турчина М.С., Мишина А.С., Веремейчик А.Л., Резников Р.Г. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Актуальные проблемы медицины. 2020. 44(1). 5–15. DOI:10.18413/2687-0940-2021-44-1-5-15.
17. Zhenyu Fan, Liping Chen, Jun Li, Cheng Tian, Yajun Zhang, Shaoping Huang, Zhanju Liu, Jilin Cheng. Clinical Features of COVID-19. Clinical Gastroenterology and Hepatology doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20026971v2>

18. Zhang H., Kang Z., Gong H., Xu D., Wang J., Li Z., Cui X. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. препринт at. - BioRxiv, 2020 . DOI:10.1101/2020.01.30.927806
19. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019 .
20. Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. Ожирение и COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020.26(4).439–445. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446. in Russian.
21. Peng Y.D, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. 2020. 48: E 004. April 2020. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
22. Бойков В. А., Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Старовойтова Е. А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. Бюллетень сибирской медицины. 2013.12(1):86–92. DOI:10.20538/1682-0363-2013-1-86-92.
23. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*.2011;11(2).85–97. doi:10.1038/nri2921.
24. De Pergola G, Pannaciuoli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002. 25(10). 899–904. DOI:10.1007/BF03344054.
25. Santilli F., Vazzana N., Liani R., Guagnano M.T., Davì G.. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*.2012.13(1).27–42. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x
26. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17). DOI:10.1056/NEJMc2007575,
27. Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Андреевская М.В., Чазова И.Е. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек. Системные гипертензии. 2022;19(4):5-15. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-5-15>.
28. Агабабян И.Р. Солева С.Ш. Артериальная гипертензия и связанная с ней коморбидность. Самаркандский государственный медицинский институт. DOI: 10.38096/2181-5674.2020.6.00338.
29. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020; 41(19).1798–800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa 23
30. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Var-deny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
31. Gorabi A.M, Kiaie N., Hajighasemi S., Vanach M., Penson P.E., Jamialahmadi T. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8(12).2051. DOI: 10.3390 / jcm 8122051
32. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козлов Н.А., Болдин М.В., Батюшин М.М., Аметов А.С. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2020. 92(9). DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703.
33. Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Pupek-Musialik D. The influence of antihypertensive drugs on mineral status in hypertensive patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014.18(1).58–65
34. Chiba M., Katayama K., Takeda R., Morita R., Iwahashi K, Onishi Y. Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res*.2013.43(4):365–73
35. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.

References:

1. Rotar' O.P., Konradi A.O. Korostovtseva L.S. COVID-19: What are the risks of patients with hypertension. *Arterial'nayagipertenziya*. 2020. 26(2). 124–132. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132. in Russian.
2. Zagidullin N.Sh., Gareeva D.F., Ishmetov V.Sh., Pavlov A.V., Plotnikova M.R., Pushkareva A.E., Pavlov V.N. Renin-angiotensin system in the new coronavirus infection COVID-2019. *Arterial'nayagipertenziya*. 2020. 26(3). 240–247. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247. in Russian.
3. Karnik S.S., Unal H., Kemp J.R. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic stimuli. *Pharmacol Rev*. 2015. 67(4). 754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454.
4. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
5. Shirogane Y., Takeda M., Iwasaki M. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J.Virol*. 2008. 82(17). 8942–6. DOI: 10.1128/JVI.00676-08.
6. Chazova I.E., Blinova N.V., Nevzorova V.A. The consensus of experts of the Russian Medical Society on arterial hypertension: arterial hypertension and COVID-19. *Sistemnyegipertenzii*. 2020. 17(3). 35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362. in Russian.
7. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
8. Karpunina N.S., Khlynova O.V., Shumovich I.V. Heart disease in COVID-19: Immediate and remote observations. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021. 38(3). 48-60. DOI: 10.17816/pmj38348%60. in Russian.
9. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMACardiol*. 2020. 5. 819–824.
10. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with 1. coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. 5. 811–818.
11. Ma K.L., Liu Z.H., Cao C.F., Liu M.K., Liao J., Zou J.B., Wang H.Q. COVID-19 myocarditis and severity factors: an adult cohort study. *MedRxiv*. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>.
12. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy N.N. Pathological anatomy of the lungs in a new coronavirus infection (COVID-19). Preliminary analysis of autopsy studies. *Klinicheskaya praktika*. 2020. 11(2). 21–37. DOI: 10.17816/clinpract34849. in Russian.
13. Tian X Li.C., Huang A. Potent binding of 2019 novelcoronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific humanmonoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020. 9(1). 382–385. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729069.
14. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'erebenka*. 2020. 15(2). 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598. in Russian.
15. Zaytsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V. Algorithms for the management of patients with the new COVID-19 coronavirus infection in the hospital. *Metodicheskiye rekomendatsii*. Moscow: Main Military Clinical Hospital N.N. Burdenko. 2020. in Russian.
16. Turchina M.S., Mishina A.S., Veremeychik A.L., Reznikov R.G. Clinical features of gastrointestinal tract lesions in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Aktual'nyeproblemymeditsiny*. 2020. 44(1). 5–15. DOI:10.18413/2687-0940-2021-44-1-5-15.
17. Zhenyu F., Liping Ch., Jun L., Cheng T., Yajun Zh., Shaoping H., Zhanju L., Jilin Ch.. Clinical Features of COVID-19. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20026971v2>.

18. Zhang H., Kang Z., Gong H., Xu D., Wang J., Li Z., Cui X. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv*, 2020 .org2020. DOI:10.1101/2020.01.30.927806.
19. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019 .
20. Kravchuk E.N., Neymark A.E., Babenko A.Yu., Grineva E.N. Obesity and COVID-19. *Arterial'naya gipertenziya*. 2020. 26(4). 439–445. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446. in Russian.
21. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q., Leng L., Zhu R.R., Wang B.Y. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. 2020. 48: E 004. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
22. Boykov V.A., Kobyakova O.S., Deyev I.A., Kulikov Y.S., Starovoytova Y.A.. State of respiratory function in patients with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013. 12(1). 86–92. DOI:10.20538/1682-0363-2013-1-86-92. in Russian.
23. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011. 11(2). 85–97. DOI:10.1038/nri2921.
24. De Pergola G., Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002. 25(10). 899–904. DOI:10.1007/BF03344054.
25. Santilli F., Vazzana N., Liani R., Guagnano M.T., Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012. 13(1). 27–42. DOI:10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x
26. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. 382(17). DOI:10.1056/NEJMc2007575.
27. Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Azimova M.O., Andreevskaya M.V., Chazova I.E. Vliyanie sistemnykh i ektopicheskikh zhirovyykh depo na sostoyanie funktsii pochek. *Sistemnye gipertenzii*. 2022;19(4):5-15. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-5-15>. in Russian.
28. Agababyan I.R., Soleeva S.Sh. Ipertensione arteriosa e comorbilità associata. *Problemy biologii i meditsiny*. 2020. 6(124). 211-215. DOI: 10.38096/2181-5674.2020.6.00338. in Russian.
29. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020. 41(19). 1798–800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa 23.
30. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Var-deney O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
31. Gorabi A.M., Kiaie N., Hajighasemi S, Banach M, Penson P.E., Jamialahmadi T. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8(12). 2051. DOI: 10.3390 / jcm 8122051
32. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Kozlov N.A., Boldin M.V., Batyushin M.M., Ametov A.S. The agreed position of the experts of the Eurasian Association of Therapists on the tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-CoV-2. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020. 92(9). 108–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703. in Russian.
33. Suliburska J., Bogdanski P., Szulinska M., Pupek-Musialik D. The influence of antihypertensive drugs on mineral status in hypertensive patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014. 18(1). 58–65
34. Chiba M., Katayama K., Takeda R., Morita R., Iwahashi K., Onishi Y. Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res*. 2013. 43(4). 365–73.
35. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019 [Epub ahead of print].

doi : 10.52485/19986173_2023_1_113

УДК 616.921-053.2

Богомолова И.К., Бабкин А.А., Перегоедова В.Н., Щербак В.А.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

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

Резюме. В работе представлены ключевые биомаркеры воспаления при новой коронавирусной инфекции у детей. Основные механизмы развития коронавирусной инфекции тяжелого острого респираторного синдрома-2 до конца не изучены, что представляет большой интерес как для терапевтической, так и педиатрической службы. Несмотря на мощную эвазию SARS-CoV-2 от рецепторов врожденного иммунитета и нарушение интерфероногенеза и ИФН-сигналинга, механизм продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов в организме не нарушается и функционирует нормально. При этом в условиях снижения противовирусного защитного звена врожденного иммунитета увеличивается вирусная нагрузка, нарастает число индукторов провоспалительного ответа, который закономерно становится гипервоспалительным. Показана роль ряда некоторых провоспалительных (IL-1b, IL-2, TNF- α , IL-17A, IL-6, IFN- γ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-12p70, IL-8) цитокинов, хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, MIG, IP-10, I-TAC) в сыворотке крови, трансформирующего фактора роста TGF- β 1. Тяжесть и исходы COVID-19 тесно связаны с иммунными реакциями организма, часто неуправляемыми и неконтролируемыми, что подчеркивает настоятельную необходимость дальнейшего изучения и понимания всего спектра иммунных нарушений, вызванных вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, дети, иммунная система, COVID-19, SARS-COV-2
Bogomolova I.K., Babkin A.A., Peregoedova V.N., Shcherbak V.A.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

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

Abstract. The paper presents key biomarkers of inflammation in new coronavirus infection in children. The main mechanisms of development of coronavirus infection of severe acute respiratory syndrome-2 have not been fully studied, which is of great interest for both therapeutic and pediatric services. Despite the powerful evasion of SARS-CoV-2 from the receptors of innate immunity and the violation of interferogenesis and IFN signaling, the mechanism of production of proinflammatory cytokines and chemokines in the body is not disturbed and functions normally. At the same time, in conditions of a decrease in the antiviral protective link of innate immunity, the viral load increases, the number of inducers of the pro-inflammatory response increases, which naturally becomes hyperinflammatory. The role of a number of some pro-inflammatory (IL-1b, IL-2, TNF- α , IL-17A, IL-6, IFN- γ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, IL-12p70, IL-8) cytokines, chemokines (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, MIG, IP-10, I-TAC) in blood serum, transforming growth factor TGF- β 1. The severity and outcomes of COVID-19 are closely related to the body's immune responses, often uncontrollable and uncontrolled, which underscores the urgent need for further study and understanding of the full range of immune disorders caused by the virus SARS-CoV-2.

Key words: new coronavirus infection, children, immune system, COVID-19, SARS-CoV-2

Одной из самых масштабных пандемий с высокой заболеваемостью и смертностью является коронавирусная инфекция тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) [1-7]. Сформировавшиеся в начале пандемии представления о незначительной подверженности детей COVID-19 лёгкому или бессимптомному течению заболевания, ограниченному количеству пациентов, нуждающихся в госпитализации, в настоящее время подвергаются существенному пересмотру [8-10].

Многочисленные исследования [11-18] свидетельствуют, что тяжесть и исходы COVID-19 тесно связаны с иммунными реакциями организма, часто неуправляемы и

неконтролируемы, что подчеркивает настоятельную необходимость изучения и понимания всего спектра иммунных реакций, вызванных вирусом SARS-CoV-2.

Установлено, что синтез провоспалительных (IL-1 β , IL-2, TNF- α , IL-17A, IL-6, IFN- γ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-12p70, IL-8), хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, MIG, IP-10, I-TAC), трансформирующего фактора роста TGF- β 1 возрастает в разы у пациентов с COVID-19 [19-23].

Известно, что IL-1 β не участвует напрямую в адаптивном иммунитете, как это происходит с Т- и В-клетками [24]. IL-1 β преимущественно синтезируется макрофагами и моноцитами, усиливает выработку TNF- α , оказывает провоспалительное действие, рекрутируя иммунные клетки и индуцируя вторичную продукцию цитокинов, что обеспечивает острофазные реакции [25]. TNF- α – цитокин, в основном, продуцируемый активированными макрофагами в острой воспалительной фазе, способствует повреждению легких при COVID-19 [26, 27]. IL-1 и TNF- α вызывают отёк легких, тромбоз и кровотечение [13, 25, 28]. Эти данные подтверждают роль гиперцитокинемии как основы иммунопатологии тяжелых форм новой коронавирусной инфекции [29].

Аналогичными свойствами обладает IL-17A, относящийся к нейтрофильным цитокинам, играет роль в повреждении тканей при физиологическом стрессе и инфекциях [30]. IL-17A продуцируется лимфоцитами Th17 и другими клетками, включая CD8⁺-клетки и NK-клетки [31]. Уровень IL-17A у взрослых увеличивается в зависимости от формы COVID-19, тогда как у детей информация об этом интерлейкине ограничена [30]. Таким образом, увеличение провоспалительных цитокинов может служить предиктором тяжести течения заболевания [32].

Ведущее место в воспалительной реакции занимает IL-6, вызывая сосредоточение макрофагов и гранулоцитов в очаге поражения и повреждение тканей, именуемое «цитокиновым штормом» [33, 34]. IL-6 – биомаркёр осложнений со стороны легких, сердца, печени, почек и нервной системы [20, 21].

M. Vallurupalli et al. также ключевым медиатором «цитокинового шторма» выделяют IFN- γ за счёт активации цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров [32, 35, 36]. Увеличение плазменного уровня IL-6, TNF- γ и IL-8, IL-10 достигает пика у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции [37]. IL-8 продуцируется макрофагами и другими типами клеток, такими как эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки дыхательных путей [21, 24, 25]. В качестве хемотаксического фактора нейтрофилов IL-8 рекрутирует и активирует нейтрофилы в очаге инфекции [25, 30]. Повышенные уровни IL-8 сыворотки крови наблюдались при многих заболеваниях, включая инфекции, вызванные SARS-CoV и MERS-CoV, особенно при тяжелом повреждении легких и неблагоприятных исходах [1, 5, 12, 30]. При инфекции SARS-CoV-2 высокие концентрации IL-8 ассоциированы с ОРДС [15] и тяжестью COVID-19 [10, 12, 20, 22, 26, 29]. Нейтрофильная инфильтрация, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, повышенная экспрессия IL-8 считаются прогностическими биомаркерами прогрессирования и тяжести COVID-19 [11, 13, 17]. Независимо от возраста или сопутствующих заболеваний [1, 2, 3, 8] низкое содержание IL-8 сопряжено с короткой продолжительностью болезни при бессимптомных формах, зарегистрировано и у реконвалесцентов [22, 25]. Взаимосвязи между содержанием IL-8 и тяжестью заболевания остаются спорными [11, 16, 22, 14, 15, 19, 28]. Корреляция между полом и уровнем IL-8 также неясна, хотя некоторые исследования сообщили о более низкой экспрессии IL-8 у женщин с SARS-CoV-2 по сравнению с мужчинами [15], в других работах не зафиксировано различий в уровнях IL-8 сыворотки крови [26].

Регуляторный цитокин иммунной системы, способный ограничивать воспалительный процесс в лёгочной ткани – IL-10 [27]. В исследованиях H. Li et al. показано, что при тяжелой новой коронавирусной инфекции концентрация IL-10 плазмы крови повышена в 10 раз относительно параметров при бессимптомных и легких формах [28]. Более чем в 2 раза увеличено содержание IL-10 сыворотки крови у детей с пневмонией, вызванных SARS-CoV-

2, чем респираторно-синцитиальным вирусом [27], при этом параметры интерлейкинов IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α и IFN- γ сыворотки крови не имели отличий [10].

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) продуцируется многими типами клеток, включая эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные и мезангиальные клетки, фибробласты, астроциты, моноциты и микроглию [23, 24, 29], способствует развитию моноцитарно/макрофагального воспаления в очаге поражения [18]. Миграция моноцитов через кровотоки к сосудистому эндотелию играет ключевую роль в ответе на воспаление [30, 31, 32]. В сочетании с другими воспалительными цитокинами повышенный уровень MCP-1 может также увеличить тяжесть нейродегенеративных процессов, когнитивной дисфункции и инсульта [12, 13]. Сообщалось, что повышенные уровни MCP-1 коррелируют с развитием острого повреждения почек у критических больных COVID-19 [22], тем самым, пациенты с высокой экспрессией MCP-1 имеют тенденцию к прогрессированию заболевания [12].

IP-10 семейство хемокинов усиливает хемотаксис, апоптоз, рост клеток, ангиостаз и рекрутирование макрофагов, Th1 и NK-клеток [23]. Изменения экспрессии IP-10 характерны для воспалительных заболеваний, включая инфекционные, иммунной дисфункции и развития опухолей [25]. При COVID-19 концентрация IP-10 тесно связана с тяжестью заболевания, вирусной нагрузкой [34, 36]. Высокие уровни IP-10 могут активировать функцию Th1 клеток, что сильно коррелирует с острым респираторным дистресс синдромом, индуцированным COVID-19 [17]. Таким образом, IP-10 также может рассматриваться как прогностический маркер прогрессирования COVID-19 и потенциальное терапевтическое средство [16].

Увеличение провоспалительного хемокина CCL5 (RANTES) обеспечивает миграцию лейкоцитов из кровеносного русла в поврежденные ткани [39]. Развитие ОРДС при новой коронавирусной инфекции происходит на фоне повышенного содержания GRO- α [10]. GRO- α обладает митогенными свойствами и хемоаттрактует нейтрофилы [24]. Установлено, при аллергических заболеваниях у детей индукция хемокинов CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CXCL5 (ENA-78) активирует Th1 иммунный ответ [10, 21], работы по изучению иммунологических реакций при COVID-19 ограничены и противоречивы как у взрослых, так и в детской практике [15, 23, 27].

Таким образом, увеличение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов способствует развитию «цитокинового шторма», привлечению в очаг поражения макрофагов и гранулоцитов, повреждению тканей [9, 16, 17].

Снижение количества лимфоцитов и повышение нейтрофилов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов расценено предиктором летального исхода новой коронавирусной инфекции [21, 22], тогда как высокое количество лимфоцитов свидетельствует о легких формах заболевания [23, 24, 25]. Увеличение количества нейтрофилов может отражать острую воспалительную реакцию, обусловленную «цитокиновым штормом», лимфопения указывает на серьезные сдвиги клеточного иммунитета на ранней стадии COVID-19 [26]. Повышение числа нейтрофилов и лимфоцитов оценивается как благополучный прогноз заболеваемости COVID-19 [27-31]. У детей с новой коронавирусной инфекцией показано снижение уровня моноцитов в острой фазе и возрастание в период выздоровления [1]. Низкое циркулирующее количество неклассических моноцитов является новой характерной особенностью инфекции SARS-CoV-2 у взрослых [2]. Так, например, при гриппе возрастает количество моноцитов и уменьшается число базофилов [26, 33].

Ряд авторов [10-13] предполагают, что более высокий процент лимфоцитов и натуральных киллеров (NK) сыворотки крови обеспечивают защитную роль при COVID-19 у детей. Функция нейтрофилов повышается с возрастом, тем самым, увеличивая высвобождение провоспалительных цитокинов [14]. У взрослых пациентов лимфоцитопения, особенно CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, связана с нарастанием тяжести и ухудшением исхода [15].

По сравнению со взрослыми, в слизистой оболочке верхних дыхательных путей детей сосредоточено гораздо большее количество иммунных клеток, нейтрофилов и естественных клеток-киллеров [3, 4]. Врожденный и адаптивный иммунитет включает продукцию различных провоспалительных цитокинов и активацию Т-клеток, CD4 и CD8 + Т-клеток [27, 29].

Zhang et al. описывал, что одним из основных механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы являются Т-лимфоциты CD8 [39]. Т-лимфоциты: CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточного звена иммунной системы считаются основными факторами адаптивной защиты организма пациентов с новой коронавирусной инфекцией [31, 32, 33, 34, 35]. Продемонстрировано, что дети, инфицированные SARS-CoV-2, по сравнению с пациентами, инфицированными респираторно-синцитиальным вирусом имеют пониженное абсолютное количество CD3⁺ CD8⁺ лимфоцитов, снижение процентного соотношения лимфоцитов CD3⁺ и CD3⁺ CD8⁺ и увеличение процента лимфоцитов CD19⁺[22]. CD4⁺ регуляторные Т-клетки (Treg) важны для эффективной активации ответа CD8⁺ Т-клеток на ранней стадии острой респираторной вирусной инфекции [12, 15]. У взрослых с тяжелыми и среднетяжелыми формами COVID-19 снижение CD4⁺ Т-клеток выявлялось, наряду с увеличенной концентрацией IL-10 [38, 39, 40]. Постоянное снижение количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток способствует более тяжёлому течению COVID-19 у детей [17]. В настоящее время причины истощения CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток не совсем понятны [26]. Ответы CD4⁺ Т-клеток на SARS-CoV-2 более выражены, чем ответы CD8⁺ Т-клеток [10, 11], и связаны с контролем первичной инфекции SARS-CoV-2 [12]. Выдвинута теория о перераспределении Т-клеток из кровотока к месту инфекции в легких [27]. Подавление ответа CD8⁺ Т-клеточного звена за счёт снижения IFN-1 в качестве альтернативы SARS-CoV-2 [28, 29].

При тяжёлом течении COVID-19 описывают гиперактивацию цитотоксических Т-клеток [38]. Также считается, что активация Th 17 вносит вклад в развитие «цитокинового шторма» при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции [30, 31, 32]. У пациентов с выздоровлением снижалось содержание CD8⁺ Т-клеток и CD3⁺ Т-клеток, однако уровень Th2 и Treg восстанавливался до нормы [20]. Т-клетки памяти выявляются после инфекции SARS-CoV-2 [6-9].

Таким образом, несмотря на мощную эвазию SARS-CoV-2 от рецепторов врождённого иммунитета и нарушение интерфероногенеза и ИФН-сигналинга, механизм продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов в организме не нарушается и функционирует нормально. При этом в условиях снижения противовирусного защитного звена врожденного иммунитета увеличивается вирусная нагрузка, нарастает число индукторов провоспалительного ответа, который закономерно становится гипервоспалительным.

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Богомолова И.К. – 35% (разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Бабкин А.А. – 35% (разработка дизайна исследования, обзор публикации по теме статьи, проверка критически важного содержания).

Перегоедова В.Н. – 20% (обзор публикации по теме статьи, техническое редактирование текста статьи).

Щербак В.А. – 10% (обзор публикации по теме статьи, техническое редактирование текста статьи).

Список литературы:

1. Neeland M.R., Bannister S., Clifford V. et al. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun.* 2021 Feb 17. 12(1). 1084. doi: 10.1038/s41467-021-21414-x.
2. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020. 26. 1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y.

3. Loske J., Röhmel J., Lukassen S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol.* 2022 Mar. 40(3). 319-324. doi: 10.1038/s41587-021-01037-9.
4. Winkley K., Banerjee D., Bradley T. et al. Immune cell residency in the nasal mucosa may partially explain respiratory disease severity across the age range. *Sci Rep.* 2021 Aug 5. 11(1). 15927. doi: 10.1038/s41598-021-95532-3.
5. Cusenza F., Davino G., D'Alvano T. et al. Silence of the Lambs: The Immunological and Molecular Mechanisms of COVID-19 in Children in Comparison with Adults. *Microorganisms.* 2021 Feb 7. 9(2). 330. doi: 10.3390/microorganisms9020330.
6. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 Jun 25. 181(7). 1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
7. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M. et al. Antigen-Specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020 Nov 12. 183(4). 996-1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
8. Peng Y., Mentzer A.J., Liu G. et al. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol.* 2020 Nov. 21(11). 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.
9. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O. et al. Cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020 Oct 1. 183(1). 158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
10. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020 Jun 25. 181(7). 1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
11. Nguyen-Contant P., Embong A.K., Kanagaiah P. et al. S Protein-Reactive IgG and memory B cell production after human SARS-CoV-2 infection includes broad reactivity to the s2 subunit. *mBio.* 2020 Sep 25. 11(5). e01991-20. doi: 10.1128/mBio.01991-20.
12. Zhou R., To KK., Wong YC. et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity.* 2020 Oct 13. 53(4). 864-877.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026..
13. Riollano-Cruz M., Akkoyun E., Briceno-Brito E. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* 2021. 93(1). 424-433. doi:10.1002/jmv.26224.
14. Евстратова В.С., Ригер Н.А., Никитюк Д.Б., Ханферьян Р.А. Особенности секреции хемокинов мононуклеарными и дендритными клетками: роль гистаминовых рецепторов H3/H4-типа. *Медицинская иммунология.* 2016. 18. 5. 437-442. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-437-442.
15. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., [и др.] Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления. *Медицинская иммунология.* 2021. 23. 2. 311-326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
16. Богомолова И.К., Бабкин А.А., Перегоедова В.Н. Показатели гемограммы при новой коронавирусной инфекции у детей 7-14 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022. 67. 6. 54-57. doi:10.21508/1027-4065-2022-67-6-54-57.
17. Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., Бабкин А.А., Терешков П.П. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов сыворотки крови при коронавирусной инфекции у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2022. 17. 2. 16-22. doi:10.20953/1817-7646-2022-2-16-22.
18. Богомолова И.К., Перегоедова В.Н., Бабкин А.А., Пузырев З.Н. Прогностические предикторы тяжести течения коронавирусной инфекции у детей дошкольного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2022. 101. 6. 65-73. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-6-65-73.
19. Мамедова Л.В., Косенко Е.О., Гирина А.А., Петровский Ф.И. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией

- (COVID-19). Научный медицинский вестник Югры. 2022. 32. 2. 27-29. doi:10.25017/2306-1367-2022-32-2-27-29.
20. Meeker RB., Williams K., Killebrew DA., Hudson LC. Cell trafficking through the choroid plexus. *Cell AdhMigr.* 2012 Sep-Oct. 6(5). 390-6. doi: 10.4161/cam.21054.
 21. Centers for disease control and prevention : website. – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>(датаобращения: 09.03.2023).
 22. Zheng K.I., Feng G., Liu W.Y. et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol.* 2021 Janю 93(1). 323-335. doi: 10.1002/jmv.26294.
 23. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015. 1282. 1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
 24. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience.* 2020. 05. 18. 20099960. doi: doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960.
 25. Townsend E.C., Zhang G.Y., Ali R. et al. The balance of type 1 and type 2 immune responses in the contexts of hepatitis B infection and hepatitis D infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr. 34(4). 764-775. doi: 10.1111/jgh.14617.
 26. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A., Khamashta M.A., Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014 Apr 26. 383(9927). 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
 27. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014 Jun 12. 5. 69-86. doi: 10.2147/JBM.S46255.
 28. Gustine JN., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol.* 2021 Jan. 191(1). 4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
 29. Mc Gonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun. 19(6). 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
 30. Kaneko K., Akagawa S., Akagawa Y., Kimata T., Tsuji S. Our evolving understanding of Kawasaki disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *FrontImmunol.* 2020 Jul. 24. 11. 1616. doi: 10.3389/fimmu.2020.01616.
 31. Parnham M.J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014 Aug. 143(2). 225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
 32. Vallurupalli M., Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocyticlymphohistiocytosis. *Blood.* 2019 Nov 21. 134(21). 1783-1786. doi: 10.1182/blood.2019002289.
 33. Zanone S.M., Krause L.K., Madhi S.A. et al. RSV and child mortality working group. challenges in estimating RSV-associated mortality rates. *Lancet Respir Med.* 2016 May. 4(5). 345-7. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30042-X.
 34. Chinn I.K., Blackburn C.C., Manley N.R., Sempowski G.D. Changes in primary lymphoid organs with aging. *SeminImmunol.* 2012 Oct. 24(5). 309-20. doi: 10.1016/j.smim.2012.04.005.
 35. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020 Apr 28. 323(16). 1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
 36. Pan P., Du X., Zhou Q. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokine profiles of patients with COVID-19. *Virol J.* 2022 Mar 28. 19(1). 57. doi: 10.1186/s12985-022-01786-2.
 37. Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* 2020 May 11. 221(11). 1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
 38. Gustine J., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol.* 2021 Jan. 191(1). 4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.

39. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. 18. 4. 29-36. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36.
40. Ковтун О.П., Оленькова О.М., Бейкин Я.Б. Иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых. Уральский медицинский журнал. 2021. 20. 4. 12-17. doi:10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17.

References:

1. Neeland M.R., Bannister S., Clifford V. et al. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun.* 2021 Feb 17. 12(1). 1084. doi: 10.1038/s41467-021-21414-x.
2. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020. 26. 1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y.
3. Loske J., Röhm J., Lukassen S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol.* 2022 Mar. 40(3). 319-324. doi: 10.1038/s41587-021-01037-9.
4. Winkley K., Banerjee D., Bradley T. et al. Immune cell residency in the nasal mucosa may partially explain respiratory disease severity across the age range. *Sci Rep.* 2021 Aug 5. 11(1). 15927. doi: 10.1038/s41598-021-95532-3.
5. Cusenza F., Davino G., D'Alvano T. et al. Silence of the Lambs: The immunological and molecular mechanisms of COVID-19 in children in comparison with adults. *microorganisms.* 2021 Feb 7. 9(2). 330. doi: 10.3390/microorganisms9020330.
6. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020 Jun 25. 181(7). 1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
7. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M. et al. Antigen-Specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020 Nov 12. 183(4). 996-1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
8. Peng Y., Mentzer A.J., Liu G. et al. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol.* 2020 Nov. 21(11). 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.
9. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O. et al. Cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020 Oct 1. 183(1). 158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
10. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020 Jun 25. 181(7). 1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
11. Nguyen-Contant P., Embong A.K., Kanagaiah P. et al. S Protein-Reactive IgG and memory B cell production after human SARS-CoV-2 infection includes broad reactivity to the s2 subunit. *mBio.* 2020 Sep 25. 11(5). e01991-20. doi: 10.1128/mBio.01991-20.
12. Zhou R., To K.K., Wong Y.C. et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity.* 2020 Oct 13. 53(4). 864-877.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026..
13. Riollano-Cruz M., Akkoyun E., Briceno-Brito E. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* 2021. 93(1). 424-433. doi:10.1002/jmv.26224.
14. Evstratova V.S., Rieger N.A., Nikityuk D.B., Khanferyan R.A. Features of chemokine secretion by mononuclear and dendritic cells: the role of histamine H3/H4-type receptors. *Medical Immunology.* 2016. 18. 5. 437-442. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-437-442. in Russian.
15. Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K. et al. Cytokines in the blood plasma of COVID-19 patients in the acute phase of the disease and the phase of complete recovery. *Medical Immunology.* 2021. 23. 2. 311-326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312. in Russian.

16. Bogomolova I.K., Babkin A.A., Peregoedova V.N. Hemogram indices in new coronavirus infection in children aged 7-14 years. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022. 67. 6. 54-57. doi:10.21508/1027-4065-2022-67-6-54-57. in Russian.
17. Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Babkin A.A., Tereshkov P.P. The content of some cytokines and serum chemokines in coronavirus infection in children. *Questions of practical pediatrics*. 2022. 17. 2. 16-22. doi:10.20953/1817-7646-2022-2-16-22. in Russian.
18. Bogomolova I.K., Peregoedova V.N., Babkin A.A., Puzyrev Z.N. Prognostic predictors of the severity of coronavirus infection in preschool children. *Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky*. 2022. 101. 6. 65-73. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-6-65-73. in Russian.
19. Mammadova L.V., Kostenko E.O., Girina A.A., Petrovsky F.I. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with a new coronavirus infection (COVID-19). *Scientific medical bulletin of Ugra*. 2022. 32. 2. 27-29. doi:10.25017/2306-1367-2022-32-2-27-29. in Russian.
20. Meeker R.B., Williams K., Killebrew D.A., Hudson L.C. Cell trafficking through the choroid plexus. *Cell Adh Migr*. 2012 Sep-Oct. 6(5). 390-6. doi: 10.4161/cam.21054.
21. Centers for disease control and prevention : website. – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> (available from: 09.03.2023).
22. Zheng K.I., Feng G., Liu W.Y. et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol*. 2021 Jan. 93(1). 323-335. doi: 10.1002/jmv.26294.
23. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015. 1282. 1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
24. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience*. 2020. 05. 18. 20099960. doi: doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960.
25. Townsend E.C., Zhang G.Y., Ali R. et al. The balance of type 1 and type 2 immune responses in the contexts of hepatitis B infection and hepatitis D infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr. 34(4). 764-775. doi: 10.1111/jgh.14617.
26. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A., Khamashta M.A., Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26. 383(9927). 1503-1516. doi: 10.1016/S0.140-6736(13)61048-X.
27. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014 Jun 12. 5. 69-86. doi: 10.2147/JBM.S46255.
28. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021 Jan. 191(1). 4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
29. Mc Gonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun. 19(6). 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
30. Kaneko K., Akagawa S., Akagawa Y., Kimata T., Tsuji S. Our evolving understanding of Kawasaki disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Front Immunol*. 2020 Jul. 24. 11. 1616. doi: 10.3389/fimmu.2020.01616.
31. Parnham MJ., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis EJ. et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014 Aug. 143(2). 225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
32. Vallurupalli M., Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019 Nov 21. 134(21). 1783-1786. doi: 10.1182/blood.2019002289.
33. Zanone S.M., Krause L.K., Madhi S.A. et al. RSV and child mortality working group. challenges in estimating RSV-associated mortality rates. *Lancet Respir Med*. 2016 May. 4(5). 345-7. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30042-X.
34. Chinn I.K., Blackburn C.C., Manley N.R., Sempowski G.D. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol*. 2012 Oct. 24(5). 309-20. doi: 10.1016/j.smim.2012.04.005.

35. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28. 323(16). 1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
36. Pan P., Du X., Zhou Q. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokine profiles of patients with COVID-19. *Virology*. 2022 Mar 28. 19(1). 57. doi: 10.1186/s12985-022-01786-2.
37. Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020 May 11. 221(11). 1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
38. Gustine J., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021 Jan. 191(1). 4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
39. Aleksandrovich Ju.S., Prometnoj D.V., Mironov P.I. et al. Predictor fluconazole fatal ischemic Novo coronavirus infections COVID-19 in children. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021. 18. 4. 29-36. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36. in Russian.
40. Kovtun O.P., Oleinikova O.M., Beikin Ya.B. Immune response in new coronavirus infection COVID-19 in children and adults. *Ural Medical Journal*. 2021. 20. 4. 12-17. doi:10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_122

УДК 615.065

¹ Бусыгин В.В., ¹ Даниленко С.А., ² Зайкова-Хелимская И.В.**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.

Резюме. Таргетная терапия современными противоопухолевыми препаратами позволяет значительно улучшить прогноз у пациентов онкологического профиля. Кардиоваскулярные осложнения такого лечения могут стать причиной преждевременной отмены лекарственных средств. В статье приводятся данные о наиболее часто встречающихся при применении различных классов противоопухолевых препаратов кардиоваскулярных нежелательных реакций, рассматриваются вопросы их патогенеза и диагностики.

Ключевые слова: кардиоваскулярные осложнения, противоопухолевые препараты, нежелательные явления

¹Busygin V.V., ¹Danilenko S.A., ²Zaykova-Khelimskaya I.V.

CARDIOVASCULAR TOXICITY OF MODERN CANCER TREATMENT (REVIEW)

¹Amur State Medical Academy, 95 Gorkogo str., Blagoveshchensk, 675000; ²Far Eastern State Medical University, 35 Muravyov-Amursky str., Khabarovsk, 680000

Abstract. Targeted therapy with modern cancer treatment can significantly improve the prognosis of survival for patients. Cardiovascular (CV) adverse events (AE) can lead to premature discontinuation of treatment. This article presents data on the most common cardiovascular AEs in the application of various classes of targeting therapy and discusses the issues of pathogenesis and diagnosis CV toxicity.

Keywords: cardiovascular toxicity, cancer treatment, adverse events

Появление в последние годы современных таргетных противоопухолевых препаратов позволило значительно улучшить результаты лечения онкологически заболеваний, увеличив в ряде случаев не только беспрогрессивную, но и общую выживаемость. Однако, несмотря на достаточно большое количество не только частичных, но даже полных ответов на терапию, всё чаще на первый план выходят вопросы безопасности специализированного лечения и качества жизни пациентов [1]. Целый ряд нежелательных явлений (НЯ) является достаточно типичным для некоторых групп таргетных препаратов, воспринимаясь химиотерапевтами как суррогатный клинический маркер эффективности терапии.

Существующие общие терминологические критерии для НЯ (СТСАЕ), ранее так называемые общие критерии токсичности (СТС или NCI-СТС) Национального института рака США, представляют собой набор критериев для стандартизированной классификации побочных эффектов препаратов, используемых в терапии рака. Данные критерии позволяют специалистам также определить тактику ведения пациентов с НЯ, однако, к сожалению, широкой врачебной аудитории данные критерии мало известны и практически не используются врачами общей лечебной сети. Привычные сотрудникам здравоохранения градации нежелательных явлений (в том числе такие понятия как НЯ, связанные с терапией и серьезные НЯ) у онкологических пациентов рациональнее распределять в зависимости от степени тяжести.

В частности, 1 степени соответствуют проявления слабой выраженности или бессимптомное течение НЯ, не требующие активного вмешательства, при которых достаточно

клинического или диагностического наблюдения. НЯ 2 степени представляют собой уже умеренно выраженные проявления, при которых показаны минимальные, локальные или неинвазивные вмешательства, имеется ограничение инструментальных компонентов повседневной деятельности, соответствующих возрасту пациента. НЯ тяжелой выраженности (3 степени) или значимые с медицинской точки зрения явления непосредственной угрозы для жизни пациента не представляют, однако требуют госпитализации или увеличения длительности госпитализации. НЯ 3 степени могут также проявляться инвалидизацией, ограничением повседневной деятельности, в т.ч и на уровне самообслуживания. Наиболее тяжелыми представляются НЯ 4 и 5 степени – это состояния, непосредственно угрожающие жизни пациента и требующие безотлагательного вмешательства/смерть [2].

Конечно, НЯ, вызывающие резкое снижение качества жизни пациентов (ладонно-подошвенный синдром, диарея, миастения и т.д.) специалистам в области химиотерапии известны лучше всего. Тем не менее, НЯ, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, всё чаще и чаще становятся причиной не только уменьшения дозы или перерывов в лечении, но и полной отмены препарата. Данная ситуация может возникать как у пациентов, ранее не имевших сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, так и дополнительно усугублять течение коморбидных кардиоваскулярных заболеваний [3]. Таким образом, тема кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии становится актуальной не только для химиотерапевтов и онкологов, но и для врачей общей лечебной сети. Целью данного обзора явилась попытка осветить вопросы влияния современных противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему, а также профилактики и тактики ведения кардиоваскулярных НЯ у онкологических пациентов.

Кардиоваскулярная токсичность в онкологии. НЯ при терапии онкологических заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы крайне разнообразны и включают в себя как структурные, так и функциональные нарушения (таблица 1) [3]. Многие патологические изменения достаточно универсальны и встречаются при применении практически всех классов противоопухолевых препаратов (артериальная гипертензия (АГ), нарушения ритма и т.д), другие же встречаются относительно редко и больше характерны для конкретных групп или даже отдельных лекарственных средств (перикардиты, миокардиты). В ряде случаев НЯ являются дозозависимыми и частота их развития напрямую связана с кумулятивной дозой (например, антрациклин-индуцированные кардиоваскулярные НЯ), в то же время ряд побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы может развиваться практически с первого применения препарата (например, развитие АГ на фоне анти-VEGF терапии) [4].

Таблица 1

Основные кардиоваскулярные нежелательные реакции различных классов противоопухолевых препаратов.

	Дисфункция ЛЖ/СН	Артериальная гипертензия	Артериальная гипотония	Ишемия миокарда	ИМ	Нарушения ритма и	Увеличение QT	Синдром Рейно	Инсульт	Заболевания	Легочная артериальная	ТТВ/ТЭЛА	Отеки	Перикардит/перикариалы	Миокардит
Антрациклиновые антибиотики (доксорубицин и др.)	X					X									
HER-2 таргетная терапия (трастузумаб, пертузумаб и др.)	X	X													

Ингибиторы VEGF (сунитиниб, сорафениб, пазопатиб, бевацизумаб и др.)	X	X		X	X	X	X		X			X	X	X	
Блеомицин				X	X			X	X		X				
Фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин)				X	X	X		X							
Паклитаксел	X	X	X	X	X	X	X					X	X		
Цисплатин	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X		
Циклофосфамид	X			X		X					X			X	X
Винкристин		X	X	X	X	X		X							
Ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиролимус)		X		X								X			
Интерферон-альфа	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, блокирующие PD-1 (ниволубам, пембролизумаб), CTLA-4 (ипилимумаб), PD-L1 (авелумаб, атезолизумаб)					X	X				X				X	X
Андрогенная депривационная терапия (гозерелин, леупролид, абиратерон)		X		X	X						X				
Тамоксифен												X			
Ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 (рибоциклиб)							X								
Комбинированная терапия ингибиторами RAF и MEK (дабрафениб+траметиниб, вемурафениб+кобиметиниб, энкорафениб+биниметиниб)	X	X					X								

Патогенез и факторы риска развития кардиоваскулярных НЯ. Как было указано выше, развитие кардиоваскулярных НЯ может быть самостоятельным проявлением терапии или же утяжелять течение имевшейся ранее у пациента сердечно-сосудистой патологии. Патофизиологические механизмы развития кардиоваскулярных реакций достаточно разнообразны и включают как прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, так и опосредованное влияние с вовлечением различных регуляторных механизмов (рисунок 1).

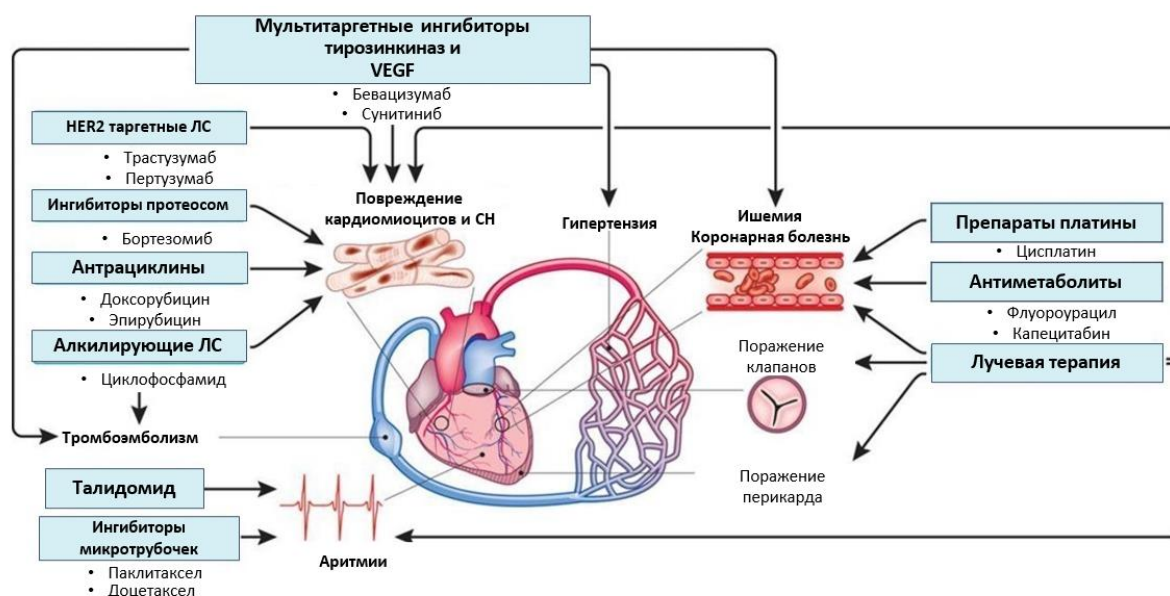


Рис. 1. Патофизиологические механизмы кардиоваскулярной токсичности различных классов противоопухолевых лекарственных препаратов (адаптировано из Lenneman C.G. et al. *Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment*. *Circ Res*. 2016 Mar 18;118(6):1008-20).

Так, кардиотоксичность 1 типа характеризуется необратимым повреждением кардиомиоцитов. Степень выраженности морфологических изменений в сердечной мышце, таких как вакуолизация, некроз и нарушение расположения мышечных волокон, напрямую зависит от кумулятивной дозы препарата. НЯ этого типа часто развиваются после завершения химиотерапии (в течение первого года), и проявляются снижением сократительной способности сердца. Данный тип токсичности возникает при применении у пациентов препаратов антрациклинового ряда и химиотерапии (доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон и др.).

Кардиотоксичность 2 типа характеризуется обратимым дозозависимым повреждением кардиомиоцитов, которое возникает на фоне терапии. Данный тип часто развивается при применении трастузумаба. В то же время дополнительно выделяют 3 типа сердечно-сосудистых осложнений, возникающих во время противоопухолевого лечения. Кардиотоксичность 3 типа связана с радиацией (лучевой терапией) и спазмом (терапией 5-фторурацилом). Кардиотоксичность 4 типа характеризуется различными миокардитами или кардиомиопатией Такоцубо (стрессовая кардиомиопатия – вид неишемической кардиомиопатии, при которой развивается внезапное преходящее снижение сократимости миокарда, «синдром разбитого сердца») и возникает при использовании таких препаратов, как 5-фторурацил и ингибиторы тирозинкиназ. Кардиотоксичность 5 типа косвенная и является вторичной по отношению к нарушениям проводимости, аритмиям и гипертонии. Развивается при применении ибрутиниба, 5-фторурацила и платиносодержащих схем лечения. Учитывая разнообразный спектр нежелательных лекарственных реакций, актуальным остается вопрос о их диагностике и прогнозировании [4, 5, 6].

Рядом авторов выделяются исходные факторы риска развития кардиотоксических проявлений (табл. 2), к которым относятся имеющиеся ранее пограничные или патологические состояния, применение других лекарственных препаратов, различные модифицируемые факторы риска, индивидуальные характеристики [7-10]. Анализ данных особенностей конкретного пациента в ряде случаев позволяет не только уменьшить, но и полностью избежать развития нежелательной реакции. К сожалению, в рутинной практике в условиях ограниченных временных и диагностических ресурсов, данным вопросам уделяется недостаточно внимания.

Таблица 2

Факторы риска развития кардиоваскулярных нежелательных реакций

Предшествующие болезни сердца	Демографические и другие факторы риска
ХСН (с сохраненной или сниженной ФВ) Асимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ <50% или высокий натрий-уретический пептид) Подтвержденная ИБС (ИМ, стенокардия, ЧКВ или АКШ, ишемия миокарда в анамнезе) Умеренная или тяжелая степень клапанного порока с гипертрофией ЛЖ или дисфункцией ЛЖ Артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ Гипертрофическая КМП Дилатационная КМП Рестриктивная КМП Саркоидоз сердца Значимые сердечные аритмии (ФП, ЖТ)	Женский пол Возраст (детская популяция <18 лет; 50 лет для трастузумаба; >65 лет для антрациклина) Отягощенная наследственность (<50 лет) Артериальная гипертензия Сахарный диабет Гиперхолестеринемия Почечная недостаточность
Предшествующие лечение КТ-препаратами	Образ жизни
Предшествующее использование антрациклина Предшествующая радиотерапия грудной клетки или средостения	Курение Алкоголизм Ожирение Сидячий образ жизни

Примечание: ХСН-хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ИБС ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрезкожная васкуляризация; АКШ – аортокоронарное шунтирование; КМП – кардиомиопатия; ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ – желудочковая тахикардия.

К сожалению, ряд предлагаемых на сегодняшний день для диагностики кардиотоксических состояний методик в рутинной клинической практике часто недоступен. Тем не менее, существующие современные методы биохимического анализа, визуализации или оценки электрофизиологических параметров в ряде случаев обладают целым рядом преимуществ и просто незаменимы (таблица 3). Даже минимальный перечень диагностических процедур до начала противоопухолевого лечения позволяет выделить группы риска по развитию НЯ с возможностью превентивной профилактики их развития [7, 8].

Таблица 3

Преимущества и ограничения рутинных лабораторных и инструментальных методов диагностики кардиоваскулярных НЯ

Методика	Доступные диагностические критерии	Преимущества	Основные ограничения
ЭКГ	Снижение вольтажа, «-» Т Тахикардия Экстрасистолия Удлинение QT	Широкая доступность.	
ЭхоКГ: 3D ФВ ЛЖ 2D ФВ ЛЖ по Симпсону GLS	ФВ ЛЖ: снижение >10% от нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность. GLS: относительное процентное уменьшение >15% от исходного может предполагать риск кардиотоксичности.	Широкая доступность. Отсутствие радиации. Оценка гемодинамики и других сердечных показателей.	Вариабельность результатов у разных исследователей. Качество изображения. GLS: вариабельность у разных поставщиков, технические требования.

Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)	Снижение >10% ФВ ЛЖ, если она была исходно	Воспроизводимость	Суммарное облучение. Ограниченная структурная и функциональная информация по другим сердечным показателям. Ограниченная доступность
МРТ	Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ на границе нормы.	Точность, воспроизводимость. Выявление диффузного миокардиофиброза с помощью T1/T2 картирования и оценки внеклеточной объемной доли.	Ограниченная доступность. Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата).
Сердечные биомаркеры: Тропонин I Высокочувствительный тропонин I НУП NT-proBNP	Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, для которых может быть благоприятно назначение иАПФ. Значение рутинного измерения НУП и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска	Точность, воспроизводимость. Широкая доступность. Высокая чувствительность.	Недостаточно доказательств, чтобы установить значимость небольших увеличений. Разные значения в разных наборах. Не до конца установлена роль для планового наблюдения.

Примечание: 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НУП — натрийуретический пептид, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа).

Кардиоваскулярные осложнения различных классов противоопухолевой терапии.

Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Патогенетические механизмы с вовлечением и активацией киназ играют критически важную роль как в развитии различных типов рака, так и сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. Ингибирование сигнального пути VEGF достигается с помощью либо моноклональных антител против циркулирующих VEGF, либо с низкомолекулярных тирозинкиназных ингибиторов, принимаемых перорально и нацеленных на рецепторы VEGF [11,12]. Ингибиторы VEGF используются в терапии многих видов рака (рак почки, щитовидной железы, гепатоцеллюлярная карцинома). Тем не менее, кардиотоксическое действие различных ингибиторов тирозинкиназ варьирует от бессимптомного удлинения QT до снижения фракции выброса ЛЖ, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и других серьезных осложнений, в том числе внезапной смерти и гипертензии. Артериальная гипертензия является класс-эффектом ингибиторов VEGF и регистрируется как наиболее частое побочное НЯ, выступая одной из основных причин прекращения или даже полной отмены таргетной терапии. Развитие АГ как правило происходит в течение нескольких часов или дней от начала лечения, зависит от дозы, и обычно устраняется редукцией терапевтической дозы или прекращением приема лекарственного средства. Риск развития гипертензии выше у пациентов с АГ или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, предыдущим лечением антрациклинами, пожилого возраста, курящих (в том числе в

анамнезе), а также лиц с дислипидемией и/или ожирением. Дисфункция ЛЖ и СН встречаются значительно реже и часто являются обратимыми. Сосудистая патология (расслоение аорты, инсульт, тромбоз, острые коронарные события, спазм сосудов) и венозные тромбоэмболии также описаны у пациентов, получающих анти-VEGF препараты [13, 14]. Удлинение интервала QTc было описано при применении сунитиниба, сорафениба и вандетаниба, хотя тяжелая аритмия на фоне терапии данными препаратами (за исключением вандетаниба) встречается редко. Некоторые низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (например, сорафениб и сунитиниб) могут вызывать ФП и СН [6, 15]. Базовая оценка сердечно-сосудистого риска до назначения ингибиторов VEGF включает клиническое обследование, регистрацию ЭКГ с оценкой QTc, контроль АД (особенно у пациентов с предшествовавшей артериальной гипертензией). Выполнение эхокардиографии и консультация кардиолога до назначения лечения рекомендуется у пациентов с высоким и очень высоким риском НЯ, а мониторинг во время и после терапии (ЭКГ, биомаркеры и эхокардиография) показан всем пациентам. Рядом авторов отдельно отмечена важность ранней диагностики и своевременной терапии артериальной гипертензии с целью предотвращения других сердечно-сосудистых заболеваний, СН. Всем лицам, получающим анти-VEGF терапию, рекомендуется домашний мониторинг АД ежедневно в течение первого цикла, после каждого увеличения дозы препарата, а затем каждые 2-3 недели. У пациентов с риском удлинения интервала QTc необходим регулярный мониторинг ЭКГ после каждого увеличения дозы, а также при применении других препаратов, удлиняющих интервал QT, или при нарушении электролитного баланса. Пациенты, получающие ингибиторы VEGF, также должны регулярно проходить скрининг на наличие симптомов и клинических признаков СН, а регулярное измерение NP и эхокардиография могут быть полезны для обнаружения дисфункции ЛЖ [16, 17].

Мультитаргетные ингибиторы киназы BCR-ABL. Низкомолекулярные тирозинкиназы, нацеленные на BCR-ABL, включая иматиниб, бозутиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб доказали свою эффективность при лечении хронического миелолейкоза. Тем не менее, токсичность, связанная с этим классом препаратов, в некотором роде уникальна. В ряде работ подчеркивается, что применение дазатиниба ассоциировано с легочной артериальной гипертензией, СН, плевральным и перикардальным выпотом, тогда как использование нилотиниба и понатиниба обычно связано с сосудистыми поражениями [18,19]. Второе поколение BCR-ABL тирозинкиназ может вызывать удлинение интервала QTc. Риск кардиоваскулярной токсичности выше у пациентов старшего возраста (для лиц старше 65 лет относительный риск 1,8) и у пациентов с сопутствующим СД (относительный риск 2,5), артериальной гипертензией (относительный риск 3,2) или ранее существовавшей ИБС (относительный риск 2,6) [18, 20]. Таким образом, до начала терапии мультитаргетными ингибиторами киназы BCR-ABL важно определить исходный риск сердечно-сосудистой токсичности с особым вниманием к АД, показателям глюкозы и липидов крови. Исходное выполнение ЭКГ рекомендуется всем пациентам, а мониторинг интервала QTc рекомендуется пациентам, получающим ингибиторы киназы BCR-ABL второго поколения [20].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета. Иммунотерапия, при которой собственная иммунная система пациента активируется для уничтожения раковых клеток, включает несколько классов препаратов. Однако одними из самых перспективных на сегодняшний день являются представители группы ингибиторов иммунных контрольных точек [5]. Данные мишени представляют собой белки, экспрессируемые в Т-клетках, которые ингибируют их активацию при контакте с клеткой организма (CTLA-4 блокирует инициацию иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатическом узле, а PD-1 – реализацию иммунного ответа активированными Т-лимфоцитами в опухоли). Ингибиторы иммунных контрольных точек включают моноклональные антитела, которые блокируют иммунные регуляторы, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) (ипилимуаб, тремелимуаб), регуляторные рецепторы запрограммированной смерти-1 (PD-1) (ниволумаб, цемиплимаб, пембролизумаб) и лиганды рецептора PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб). Блокируя связывание этих контрольных точек с их белками-

партнерами, препараты ингибируют сигнал «выключения», активируя Т-клетки и способствуя уничтожению раковых клеток. Хотя патофизиологические механизмы регулирования до конца четко не определены, препараты данного класса теоретически могут также вызывать гиперактивацию Т-клеток в отношении незлокачественных тканей, что приводит к развитию НЯ [21]. В частности, известны кардиоваскулярные НЯ в виде фульминантного миокардита, миоперикардита, аритмии или ИМ, что в ряде случаев служит причиной полной отмены таргетной терапии [22, 23]. Например, в литературе описана серия случаев из 122 пациентов с миокардитом, связанным с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек. НЯ характеризовались ранним началом симптомов (медиана 30 дней после начала терапии) и 50% летальностью. Поздние сердечно-сосудистые осложнения терапии (>90 дней) описываются реже, характеризуются более высоким риском невоспалительной СН, прогрессирующего атеросклероза и гипертензии [24]. Другие кардиоваскулярные НЯ, описанные во время терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, включают ИМ, АВ блокаду, наджелудочковые и желудочковые аритмии, внезапную смерть, синдром, аналогичный синдрому Такоцубо, невоспалительную СН, гиперхолестеринемию, перикардит, перикардиальный выпот, ишемический инсульт и венозный тромбоз. Мета-анализ, включавший 32518 пациентов, получавших лечение ингибиторами контрольных иммунных точек, продемонстрировал повышенный риск миокардита, заболеваний перикарда, СН, дислипидемии, ИМ и ишемии церебральных артерий. Также в ряде источников отмечается, что риск кардиоваскулярной токсичности возрастает в ситуациях применения двойной иммунотаргетной терапии (например, ипилимумаб и ниволумаб), комбинированной терапии с другими кардиотоксическими препаратами, а также у пациентов с НЯ некардиального профиля, связанными с ингибиторами иммунных контрольных точек или сердечно-сосудистыми заболеваниями [24, 25]. Всем пациентам, получающим ингибиторы иммунных контрольных точек, до начала терапии рекомендовано выполнить ЭКГ и определить уровня тропонина. Пациентам из группы высокого риска дополнительно рекомендовано проведение эхокардиографии [26, 27].

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона. Данный класс лекарственных препаратов часто применяется в терапии злокачественных лимфоидных новообразований. Ибрутиниб, первый в своем классе необратимый пероральный ингибитор тирозинкиназы Брутона, доказал свою высокую эффективность при хроническом лимфолейкозе и других В-клеточных злокачественных новообразованиях, включая мантийноклеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема и лимфомы маргинальной зоны. Данные заболевания обычно диагностируются у пожилых пациентов, у которых на момент постановки диагноза существуют другие сопутствующие заболевания, повышающие риск кардиоваскулярных НЯ (АГ, ФП, СН) [28]. Препараты данного класса могут вызывать желудочковые аритмии без удлинения интервала QT, хотя некоторые публикации подчеркивают, что представители второго поколения демонстрируют более низкую частоту сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, в настоящее время все еще недостаточно данных для разработки различных стратегий мониторинга у пациентов, получающих эти препараты [29].

HER2-таргетная терапия. Терапия, направленная на HER2, является важной частью современных схем лечения пациентов с HER2-положительным инвазивным раком молочной железы как на ранних этапах, так и при метастазировании. В настоящее время в мире в качестве неоадьювантной и/или адьювантной терапии одобрены трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин и нератиниб, а при метастазировании трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, тукатиниб и трастузумаб дерукстекан. Трастузумаб может также быть использован у пациентов с гиперэкспрессией HER2 метастатической аденокарциномы желудка в сочетании с препаратами на основе платины либо капецитабина или 5-фторурацила. Установлено, что анти-HER2-терапия может служить причиной развития АГ, а дисфункция ЛЖ на фоне данного вида терапии регистрируется у 15-20% пациентов, в ряде случаев у пациентов с высоким и очень высоким риском приводя к явной СН [30,31]. Оценка функции ЛЖ в связи с этим рекомендуется до начала терапии и каждые 3 месяца лечения HER2-

таргетным препаратом. Оценка различных биомаркёров для выявления кардиоваскулярной токсичности играет меньшую роль (тропонин, натрийуретический пептид) [32].

Фторпиримидины. Фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и его пероральное пролекарство капецитабин в основном используются в терапии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и рака молочной железы. Наиболее распространенными ассоциированными с данным классом препаратов НЯ являются стенокардия, проявления ишемии на ЭКГ, АГ, синдром Такоцубо (преходящая острая сердечная недостаточность, сопровождающаяся расширением верхушки левого желудочка) и ИМ (даже у пациентов с нормальными коронарными артериями). Значительно реже встречаются НЯ в виде миокардита, аритмий, поражения периферических сосудов (феномен Рейно), ишемического инсульта. Частота развития ишемии миокарда при применении данного класса препаратов в зависимости от дозы, схемы и пути введения составляет до 10% [33]. Основными механизмами развития 5-ФУ-индуцированной ишемии миокарда являются коронарный вазоспазм и непосредственное эндотелиальное повреждение. Боль в груди и ишемические изменения на ЭКГ обычно возникают в покое (реже во время физической нагрузки) в течение нескольких дней после приема препарата и иногда сохраняются даже после прекращения лечения. Риск развития кардиоваскулярной токсичности заметно увеличивается у пациентов с предшествующей патологией со стороны коронарных артерий. В качестве профилактики НЯ рекомендуется контроль модифицируемых факторов риска и обязательный ЭКГ скрининг для диагностики сопутствующей ИБС [6, 34].

Антрациклины. Класс антрациклинов обладает высокой эффективностью при лечении солидных опухолей и гематологических злокачественных новообразований, в ряде случаев позволяя значительно улучшить прогноз. В то же время прямое кардиотоксическое действие может оказаться причиной прогрессирующего ремоделирования сердца. Антрациклин-индуцированные кардиоваскулярные НЯ как правило являются дозозависимыми и кумулятивными и могут протекать как с выраженной клинической картиной, так и практически бессимптомно. Факторами риска возникновения кардиотоксичности после приема антрациклинов являются доза, женский пол, возраст больше 65 или меньше 18, почечная недостаточность, предшествующая радиотерапия, химиотерапия, а также ранее выявленные состояния (АГ, сердечно-сосудистые заболевания, стресс) [1, 35].

Андрогендепривационная терапия рака простаты. Андрогендепривационная терапия назначается 40% мужчин с раком предстательной железы в качестве неадьювантной и/или адьювантной терапии или при биохимическом рецидиве после операции. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) являются наиболее часто назначаемыми препаратами. Тем не менее, их применение связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и смертностью, особенно у пациентов в возрасте >60 лет [36]. Использование антагонистов ГнРГ представляет собой альтернативу в лечении этой группы пациентов [37]. Использование антагонистов ГнРГ связано со значительно более низкой общей смертностью и сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с агонистами. Основными сердечно-сосудистыми эффектами, которые следует учитывать при андрогендепривационной терапии, являются АГ, сахарный диабет, ИБС [38,39]. Данный вид терапии редко связан с удлинением интервала QTc и редко вызывает torsade de pointes за счет блокады влияния тестостерона на реполяризацию желудочков [40].

Заключение. Современные противоопухолевые препараты, обладая высокой эффективностью и влияя на отдельные звенья канцерогенеза, позволяют значительно продлить жизнь онкологическим больным. Тем не менее, потенциальный риск развития ряда НЯ (в т.ч. кардиоваскулярных), способных значительно снизить качество жизни или послужить причиной отмены таргетной терапии, требует от лечащего врача тщательного анализа индивидуальных особенностей пациента. Минимальный перечень рутинных клинико-инструментальных и лабораторных диагностических методов, а также регулярное мониторирование основных показателей и контроль модифицированных факторов риска

позволят если не избежать полностью, то значительно снизить риск развития и выраженность нежелательных кардиоваскулярных реакций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов

Бусыгин В.В. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста, утверждение окончательного текста статьи).

Даниленко С.А. – 40% (разработка концепции исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Зайкова-Хелимская И.В. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J.* 2016 Dec 24.
2. Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/adverse_events.htm
3. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).* 41.
4. Салахутдинова Л.М. Кардиотоксичность при лечении онкологических пациентов (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник.* 2022. № 2(50). С. 93-110.
5. Liu S., Gao W., Ning Y., Zou X., Zhang W., Zeng L., Liu J. Cardiovascular Toxicity With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 Jul 8;13:908173. doi: 10.3389/fimmu.2022.908173.
6. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения - миф или реальность? *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2020. Т. 35. № 1. С. 13-21. DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.
7. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
8. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 Jan 31;43(4):280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674.
9. Перепечко Д.Д. Лекарственно-индуцированная кардиотоксичность, ассоциированная с применением противоопухолевых антибиотиков. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2021. Т. 9. № 1(26). С. 32-38. DOI 10.33029/2309-1908-2021-9-1-32-38.
10. Jacobs J.E.J., Guler I., Duchenne J., Janssens S., Van Aelst L.N.L. Predictability of cardiotoxicity: Experience of a Belgian cardio-oncology clinic. *Int J Cardiol.* 2022 Sep 15;363:119-122. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.063. Epub 2022 Jun 28.

11. Desai A., Noor A., Joshi S., Kim A.S. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardiooncology*. 2019 Jul 1;5:7. doi: 10.1186/s40959-019-0042-9.
12. Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019 Jan-Dec;13:1753944719843435. doi: 10.1177/1753944719843435.
13. Nhola L.F., Abdelmoneim S.S., Villarraga H.R., et al. Echocardiographic Assessment for the Detection of Cardiotoxicity Due to Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Therapy in Metastatic Renal Cell and Colorectal Cancers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Feb;32(2):267-276. doi: 10.1016/j.echo.2018.09.019. Epub 2018 Nov 17.
14. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018 Feb;71(2):e1-e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271. Epub 2017 Dec 26.
15. Alexandre J., Salem J.E., Moslehi J., et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Jul 23;7(4):312-320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037.
16. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14.
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475.
18. Barber M.C., Mauro M.J., Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):110-114. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.110.
19. Buza V., Rajagopalan B., Curtis A.B. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Aug;10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
20. Herrmann J, Yang E.H., Ilescu C.A., et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1272-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.
21. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
22. Drobni Z.D., Alvi R.M., Taron J., et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020 Dec 15;142(24):2299-2311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981. Epub 2020 Oct 2.
23. Rubio-Infante N., Ramírez-Flores Y.A., Castillo E.C., Lozano O., García-Rivas G., Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021 Oct;23(10):1739-1747. doi: 10.1002/ejhf.2289. Epub 2021 Jul 29.
24. Dolladille C., Akroun J., Morice P.M., et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4964-4977. doi: 10.1093/eurheartj/ehab618.
25. Lehmann L.H., Cautela J., Palaskas N., et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2021 Nov 1;6(11):1329-1337. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2241.
26. Awadalla M., Mahmood S.S., Groarke J.D., et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 11;75(5):467-478. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
27. Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Качественная клиническая практика. 2019. № 4. С. 55-65. DOI 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65.
28. Salem J.E., Manouchehri A., Bretagne M., et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 1;74(13):1667-1678. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.056.

29. Brown J.R., Byrd J.C., Ghia P., et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica*. 2022 Jun 1;107(6):1335-1346. doi: 10.3324/haematol.2021.278901.
30. Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018. № 3. С. 50-61.
31. Eiger D., Pondé N.F., Agbor-Tarh D., et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer*. 2020 May;122(10):1453-1460. doi: 10.1038/s41416-020-0786-x. Epub 2020 Mar 16.
32. Martel S., Maurer C., Lambertini M., Pondé N., De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Sep;16(9):1021-1038. doi: 10.1080/14740338.2017.1351541. Epub 2017 Jul 18.
33. Lyon A.R., Dent S., Stanway S., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6.
34. Sara J.D., Kaur J., Khodadadi R., et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jun 18;10:1758835918780140. doi: 10.1177/1758835918780140.
35. Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T., et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1504-1524. doi: 10.1002/ejhf.1957. Epub 2020 Aug 21. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2021 Feb;23(2):345.
36. Bhatia N., Santos M., Jones L.W., Beckman J.A., Penson D.F., Morgans A.K., Moslehi J. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation*. 2016 Feb 2;133(5):537-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519.
37. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468.
38. Shore N.D., Saad F., Cookson M.S., et al.; HERO Study Investigators. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2187-2196. doi: 10.1056/NEJMoa2004325. Epub 2020 May 29.
39. Okwuosa T.M., Morgans A., Rhee J.W., et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3):e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082. Epub 2021 Apr 26.
40. Salem J.E., Waintraub X., Courtillot C., et al. Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):110-113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282.

References:

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices

- of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J.* 2016 Dec 24.
2. Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/adverse_events.htm
 3. Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. Malignant tumors: RUSSCO practice guidelines #3s2, 2021 (Vol. 11). 41. in Russian.
 4. Salakhutdinova L. M. Cardiotoxicity in the treatment of cancer patients (literature review). *Povolzhsky Oncological Bulletin.* 2022. No. 2(50). pp. 93-110. in Russian.
 5. Liu S., Gao W., Ning Y., Zou X., Zhang W., Zeng L., Liu J. Cardiovascular Toxicity With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 Jul 8;13:908173. doi: 10.3389/fimmu.2022.908173.
 6. Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Novosel E.O., Agapov I.S. Heart rhythm and conduction disturbances as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment - myth or reality? *Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2020. V. 35. No. 1. S. 13-21. DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21. in Russian.
 7. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
 8. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 Jan 31;43(4):280-299. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674.
 9. Perepechko D. D. Drug-induced cardiotoxicity associated with the use of antitumor antibiotics. *Cardiology: news, opinions, training.* 2021. Vol. 9. No. 1(26). pp. 32-38. DOI 10.33029/2309-1908-2021-9-1-32-38. in Russian.
 10. Jacobs J.E.J., Guler I., Duchenne J., Janssens S., Van Aelst L.N.L. Predictability of cardiotoxicity: Experience of a Belgian cardio-oncology clinic. *Int J Cardiol.* 2022 Sep 15;363:119-122. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.063. Epub 2022 Jun 28.
 11. Desai A., Noor A., Joshi S., Kim A.S. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardiooncology.* 2019 Jul 1;5:7. doi: 10.1186/s40959-019-0042-9.
 12. Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019 Jan-Dec;13:1753944719843435. doi: 10.1177/1753944719843435.
 13. Nhola L.F., Abdelmoneim S.S., Villarraga H.R., et al. Echocardiographic Assessment for the Detection of Cardiotoxicity Due to Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Therapy in Metastatic Renal Cell and Colorectal Cancers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 Feb;32(2):267-276. doi: 10.1016/j.echo.2018.09.019. Epub 2018 Nov 17.
 14. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018 Feb;71(2):e1-e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271. Epub 2017 Dec 26.
 15. Alexandre J., Salem J.E., Moslehi J., et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Jul 23;7(4):312-320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037.
 16. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14.

17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475.
18. Barber M.C., Mauro M.J., Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):110-114. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.110.
19. Buza V., Rajagopalan B., Curtis A.B. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Aug;10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
20. Herrmann J, Yang E.H., Plescu C.A., et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation.* 2016 Mar 29;133(13):1272-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.
21. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
22. Drobni Z.D., Alvi R.M., Taron J., et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation.* 2020 Dec 15;142(24):2299-2311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981. Epub 2020 Oct 2.
23. Rubio-Infante N., Ramírez-Flores Y.A., Castillo E.C., Lozano O., García-Rivas G., Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2021 Oct;23(10):1739-1747. doi: 10.1002/ejhf.2289. Epub 2021 Jul 29.
24. Dolladille C., Akroun J., Morice P.M., et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4964-4977. doi: 10.1093/eurheartj/ehab618.
25. Lehmann L.H., Cautela J., Palaskas N., et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2021 Nov 1;6(11):1329-1337. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2241.
26. Awadalla M., Mahmood S.S., Groarke J.D., et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Feb 11;75(5):467-478. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
27. Kulieva A.A., Emelina E.I., Gendlin G.E. Cardiovascular complications of therapy with immune checkpoint inhibitors. *Quality clinical practice.* 2019. No. 4. S. 55-65. DOI 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65in Russian.
28. Salem J.E., Manouchehri A., Bretagne M., et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 1;74(13):1667-1678. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.056.
29. Brown J.R., Byrd J.C., Ghia P., et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica.* 2022 Jun 1;107(6):1335-1346. doi: 10.3324/haematol.2021.278901.
30. Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.Ye. Modern approaches to detecting early subclinical cardiotoxicity induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Eurasian cardiological journal.* 2018, September 20; 3: 56-61. in Russian.
31. Eiger D., Pondé N.F., Agbor-Tarh D., et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer.* 2020 May;122(10):1453-1460. doi: 10.1038/s41416-020-0786-x. Epub 2020 Mar 16.
32. Martel S., Maurer C., Lambertini M., Pondé N., De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Sep;16(9):1021-1038. doi: 10.1080/14740338.2017.1351541. Epub 2017 Jul 18.
33. Lyon A.R., Dent S., Stanway S., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European

- Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6.
34. Sara J.D., Kaur J., Khodadadi R., et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018 Jun 18;10:1758835918780140. doi: 10.1177/1758835918780140.
35. Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T., et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020 Sep;22(9):1504-1524. doi: 10.1002/ejhf.1957. Epub 2020 Aug 21. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb;23(2):345.
36. Bhatia N., Santos M., Jones L.W., Beckman J.A., Penson D.F., Morgans A.K., Moslehi J. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation.* 2016 Feb 2;133(5):537-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519.
37. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468.
38. Shore N.D., Saad F., Cookson M.S., et al.; HERO Study Investigators. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2187-2196. doi: 10.1056/NEJMoa2004325. Epub 2020 May 29.
39. Okwuosa T.M., Morgans A., Rhee J.W., et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Jun;14(3):e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082. Epub 2021 Apr 26.
40. Salem J.E., Waintraub X., Courtillot C., et al. Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men. *Circulation.* 2018 Jul 3;138(1):110-113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_137

УДК: 616.4

Исакова Д.Н., Петров И.М., Евгеньева Е.А.,
Курмангулов А.А., Трошина И.А., Василькова Т.Н.

РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме. В настоящее время появляется всё больше сведений о влиянии расстройств пищевого поведения на формирование социально-значимых хронических неинфекционных заболеваний и метаболических расстройств, в том числе, ожирения, нарушенной толерантности к углеводам, сахарного диабета 2 типа. Целью проведения настоящего литературного обзора явилось обобщить сведения о механизмах регуляции пищевого поведения и охарактеризовать их особенности у пациентов с углеводными нарушениями на основе анализа имеющихся научных статей, индексируемых в базах данных РИНЦ, PubMed и Web of Science. Так, по результатам проведенного поиска, к факторам, повышающим риск развития расстройств пищевого поведения, помимо наследственной предрасположенности, относят женский пол, более молодой возраст, высокий ИМТ, сопутствующие психические заболевания. Расстройства пищевого поведения достаточно распространены среди пациентов, страдающих как ранними нарушениями углеводного обмена, так и сахарным диабетом. Нарушенные паттерны пищевого поведения могут выступать в качестве дополнительных факторов, способствующих развитию сахарного диабета 2 типа, в то время как сахарный диабет 1 типа является самостоятельным предиктором развития расстройств пищевого поведения. Расстройства пищевого поведения у лиц с нарушением метаболических процессов способствуют ухудшению гликемического контроля, развитию дислипидемии и в целом могут ухудшать контроль заболевания у пациентов с углеводными нарушениями.

Ключевые слова: расстройства пищевого поведения, ранние нарушения углеводного обмена, сахарный диабет 2 типа.

Isakova D.N., Petrov I.M., Evgenyeva E.A., Kurmangulov A.A., Troshina I.A., Vasilkova T.N.

EATING DISORDERS: PREDICTORS OF DEVELOPMENT IN DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM

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

Abstract. Currently, there is more and more information about the influence of eating disorders on the formation of socially significant chronic non-infectious diseases and metabolic disorders, including obesity, impaired carbohydrate tolerance, and type 2 diabetes mellitus. The purpose of this literature review was to summarize information about the mechanisms of regulation of eating behavior and to characterize their features in patients with carbohydrate disorders. According to the results of the search, the factors that increase the risk of developing eating disorders, in addition to hereditary predisposition, include the female gender, younger age, high BMI, and concomitant mental illness. Eating disorders are quite common among patients suffering from both early disorders of carbohydrate metabolism and diabetes mellitus. Disturbed eating patterns may act as additional contributing factors to the development of type 2 diabetes, while type 1 diabetes is a predictor of the development of eating disorders. Eating disorders in persons with metabolic disorders contribute to the deterioration of glycemic control, the development of dyslipidemia, and generally worsen the control of the disease.

Keywords: eating disorders, early disorders of carbohydrate metabolism, type 2 diabetes mellitus.

Пищевое поведение представляет собой сложную многоуровневую систему, формирующую определенный стереотип питания, как в обыденных обстоятельствах, так и в условиях стресса. Данный стереотип складывается из поведения, ориентированного на образ собственного тела, и реакций на различные внутренние и внешние факторы. В целом, пищевое поведение во многом определяет поддержание гомеостаза [1, 2].

В настоящее время появляется все больше сведений о влиянии расстройств пищевого поведения (РПП) на формирование хронических неинфекционных заболеваний и метаболических расстройств: ожирения, нарушенной толерантности к углеводам, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, синдрома обструктивного апноэ сна [1, 4].

Отсутствие единой клинической классификации и гиподиагностика донозологических форм не позволяют в полной мере оценить частоту встречаемости РПП. Данная группа заболеваний объединяет нозологии, в основе которых лежит первичное нарушение поведенческих пищевых паттернов, отражающих ценностное отношение к пище, её приёму, стереотипы питания в условиях стресса и вне его, оценку собственного тела, деятельность по его изменению, что характеризуется клинически значимыми расстройствами соматического здоровья человека или его психосоциального благополучия [2].

В настоящее время единой кодификации РПП не разработано. Основными классификаторами, используемыми в клинической практике, являются DSM-5, МКБ-10, МКБ-11. Номенклатура Американской психиатрической ассоциации включает в себя восемь групп РПП: пикацизм (извращенный аппетит), расстройство руминации, ограничительные расстройства, нервную анорексию (НА), нервную булимию (НБ), компульсивное (приступообразное) переедание (КП), а также другие уточнённые и не уточнённые расстройства приёма пищи [3]. Рубрикатор МКБ-11, в отличие от МКБ-10, в наибольшей степени уподоблен DSM-5. В МКБ одиннадцатого пересмотра было произведено объединение расстройств поведенческих пищевых паттернов в единую для детей и взрослых группу с определением общих диагностических критериев, введением более развернутой классификации нервной анорексии в соответствии с преобладающим паттерном пищевого поведения и степени тяжести, зависящей от индекса массы тела.

Целью проведения данного литературного обзора явилось обобщение сведений о механизмах регуляции пищевого поведения и характеристика особенностей РПП у пациентов с углеводными нарушениями.

Типы расстройств пищевого поведения у пациентов с сахарным диабетом. В работах, указывающих на связь РПП с сахарным диабетом (СД), обозначается связь как с метаболическими показателями, так и с уровнем качества жизни пациентов [4]. К наиболее распространенным формам нарушения пищевого поведения среди пациентов, страдающих СД, относятся НА, НБ и КП. НА определяется как преднамеренное ограничение потребления пищи, приводящее к потере массы тела. Патологическое нежелание набора массы тела, формируемое на фоне нарушения восприятия веса или формы тела, обуславливает два паттерна поведения, развивающихся при НА. Ограничительный тип характеризуется уменьшением объема порций и снижением частоты употребления пищи. Очистительный характер поведения проявляется избавлением от ранее принятой пищи путем приема рвотных, слабительных, мочегонных препаратов, а также механической стимуляции рвотного рефлекса, промывание желудка. Чаще всего НА диагностируется у подростков, которые помимо вышеперечисленных действий стремятся увеличить ежедневный расход энергии изнуряющими физическими и интеллектуальными нагрузками. При развитии НБ у пациента возникают постоянные приступы переедания, за которыми следуют эпизоды очистительного поведения на фоне болезненной озабоченности внешним видом. Переедание характеризуется приемом за определенный промежуток времени такого объема пищи, какой определенно больше, чем тот, который большинство людей употребили бы в аналогичный период времени при подобных обстоятельствах. Отсутствие контроля во время приёма пищи, которое осознается по его завершении, приводит к возникновению чувства вины, а стремление его нивелировать приводит к появлению эпизодов очистительного поведения [3]. В отличие от НБ, КП не предполагает следующих за приступами переедания эпизодов самоочищения. Переедание также характеризуется употреблением большего количества пищи в определенный промежуток времени в сравнении со среднестатистическими здоровыми индивидами. Отсутствие контроля с последующим чувством вины роднит КП и НБ,

рассматриваемых некоторыми авторами в качестве полюсных состояний одного континуума с неочистительной формой булимии в качестве промежуточного звена [5]. Важно также понимать, что в практической деятельности встречаются субклинические расстройства приема пищи (синдром ночной еды, эмоциогенное обжорство, экстернальное переедание, диабулимия и др.), не имеющие чётких диагностических критериев, но влияющие на течение сопутствующих заболеваний или провоцирующие их развитие [6].

Механизмы регуляции пищевого поведения. Регуляция пищевого поведения – сложный физиологический процесс, включающий в себя нервные и гуморальные механизмы контроля аппетита, а также чувства голода и насыщения, которые обеспечивают как гомеостатическую, так гедоническую регуляцию пищевого поведения. Гомеостатический компонент, филогенетически более древний, отвечает на стимулы, поступающие от периферических органов и тканей о концентрации и соотношении нутриентов и энергии. Это проявляется в подавлении или усилении чувства голода, угасании или стимуляции пищевого поискового поведения. Гедонистическая компонента регуляции пищевого поведения, способствующая получению удовольствия от процесса потребления пищи, ответственна как за обработку пищевых стимулов, характеризующих ее вид, вкус и запах, так и непищевых реакций, представляющих собой эмоциональный дискомфорт или стресс. Анатомической локализацией гедонистического регулятора пищевого поведения являются лимбический мозг, вкусовой анализатор, также играют роль каннабиноидная и опиоидная нейротрансмиттерные системы.

Главным «менеджером», интегрирующим деятельность центральных и периферических звеньев регуляции пищевого поведения, является гипоталамус. Основными гипоталамическими центрами, ответственными за изменение пищевого поведения человека, являются дугообразное (аркуатное) ядро, вентро- и дорзолатеральные ядра, составляющие «центр насыщения», а нейроны латерального гипоталамуса составляют «центр голода». Активация орексигенного пула нейронов приводит к стимуляции аппетита, усилению чувства голода. К факторам, способствующим повышению потребления пищи, относят нейропептид Y, агути-подобный пептид (AgRP), орексины, галанин, нейротензин U, грелин. К анорексигенным нейротрансмиттерам относят α -меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH), являющийся производным проопимеланокортина (POMC), и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART). Холецистокинин, гуанидин, панкреатический полипептид, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), лептин, амилин также являются факторами, подавляющими пищевую мотивацию. Деление нейротрансмиттеров и гормонов на орексигенные и анорексигенные весьма условно, так как в основе регуляции пищевого поведения лежат более сложные механизмы, определяющие многообразие взаимосвязей компонентов внутри системы.

Периферические механизмы регуляции пищевого поведения, такие как растяжение стенок желудка и кишечника, концентрация нутриентов и продуктов их распада в химусе, уровень гликемии, определяют кратковременный орексигенный или анорексигенный эффект. Более долговременным действием обладают другие периферические регуляторы пищевого поведения – гормоны, синтезируемые в ЖКТ и жировой ткани.

Лептин, гормон жировой ткани, синтезируется также скелетными мышцами, молочными железами и слизистой оболочкой дна желудка. Наряду с инсулином и холецистокинином, ингибирует AGPG- и нейропептид Y-нейроны и стимулирует POMC- и CART-нейроны [7], вследствие чего происходит уменьшение аппетита, снижение объёма потребляемой пищи и увеличение расхода энергии [7]. Концентрация лептина зависит от объёма жировой ткани: крупные адипоциты имеют более высокую концентрацию гормона в сравнении с мелкими жировыми клетками. Повышение уровня медиаторов воспаления, прогрессирование инсулинорезистентности, прием глюкокортикоидов, эстрогенов способствуют росту концентрации лептина, а стимуляция β 3-адренорецепторов, андрогены, гормон роста, грелин, приём больших объёмов высокожировой пищи приводят к снижению уровня гормона [8]. Длительная гиперлептинемия, развивающаяся при ожирении, приводит к

развитию лептинорезистентности. Нарушение функционирования нейромедиаторных систем вызывает снижение катаболического, липолитического и гипогликемического действие лептина [7]. При явлении лептинорезистентности наблюдается положительная корреляция его уровня с возрастом и умеренно отрицательная – с массой тела, индексом массы тела и объемом талии [9]. При ожирении происходит нарушение транспорта лептина через ГЭБ и/или его связывание с рецепторами в гипоталамусе. Доказано, что в передаче лептинового сигнала принимает участие гипоталамический супрессор передачи цитокиновых сигналов SOCS3. Мутация гена, ответственного за экспрессию SOCS3, препятствует развитию ожирения, снижая экспрессию нейропептида Y, AgRP, орексина и α -MSH [10]. Кроме ЦНС лептиновые рецепторы расположены в чувствительных волокнах блуждающего нерва, активация которых повышает чувствительность нервных волокон к холецистокинину, что способствует усилению чувства насыщения [10].

Грелин выступает в роли антагониста лептина, помимо орексигенного эффекта обладает кардиопротекторным, антипролиферативным действием, стимулирует секрецию пролактина, АКТГ, вазопрессина, участвует в иммунных реакциях [11]. Грелин синтезируется энтероэндокринными клетками слизистой оболочкой желудка, а также некоторыми нейронами гипоталамуса. Грелиновые рецепторы, связанные с G-белками, располагаются в гипоталамусе на мембранах нейропептида Y/AgRP-клеток, в тканях поджелудочной железы, надпочечниках, селезенке. Р ОМС-нейроны не экспрессируют грелиновые рецепторы. Уровень грелина повышается незадолго до приема пищи и снижается в течение короткого промежутка времени в постпрандиальном периоде. За счет стимуляции грелиновых рецепторов в гипоталамусе усиливается синтез орексигенных нейропептида Y и AgRP, что приводит к повышению аппетита. Активация зон головного мозга, обрабатывающих зрительные образы, внимание и память относительно пищевых стимулов, способствует включению гедонистических механизмов, регулирующих пищевое поведение [11]. Грелин участвует в регуляции метаболизме липидов в организме. Повышение уровня грелина в плазме крови способствует росту концентрации триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот [11]. При ожирении наблюдается увеличение базальной концентрации грелина при отсутствии адекватного снижения уровня гормона, причем направленность изменения его концентрации зависит от степени ожирения [9]. У больных СД 2 типа с повышением степени инсулинорезистентности, ИМТ и процента жировой массы наблюдается снижение уровня грелина [12]. Обратная взаимосвязь также прослеживается между концентрацией грелина и таких адипокинов, как резистин и висфатин. Это свидетельствует о сложных нейрогуморальных механизмах регуляции пищевого поведения [13].

Обестатин, являясь одним из продуктов посттрансляционного процессинга предшественника грелина, обладает анорексигенным действием. Секретируется в слизистой оболочке ЖКТ, яичках, скелетных мышцах, легких, жировой ткани, островках Лангерганса, молочных железах. Наибольшее число иммунореактивных к обестатину клеток сосредоточено в слизистой оболочке желудка, при продвижении к дистальным отделам ЖКТ их количество прогрессирующе уменьшается – в толстой кишке клеток, синтезирующих обестатин, не было обнаружено [14]. Гормон подавляет аппетит посредством подавления моторики антрального отдела желудка на фоне приема пищи, снижения перистальтики верхних отделов ЖКТ. Обестатин регулирует секрецию инсулина, ингибирует клеточный апоптоз, стимулирует клеточную пролиферацию. На его секрецию не влияет чувство голода или сытости, калорийность принимаемой пищи. Вероятно, анорексигенные эффекты реализуются и через центральные механизмы. Уровень обестатина увеличивается у пациентов с анорексией, а также у людей, страдающих булимией [14].

Аспросин, гормон белой жировой ткани, регулирует пищевое поведение человека в условиях кратковременного голодания, в частности стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез в печени и усиливает аппетита. Аспросин, проникая через ГЭБ, обнаруживается в аркуатном ядре гипоталамуса, что свидетельствует о центральных механизмах регуляции пищевого поведения. Орексигенный эффект аспросина реализуется

через цАМФ/ПКА-зависимый путь активации нейронов, продуцирующих AgRP, который, в свою очередь, угнетает деятельность нейронов проопиомеланокортиновой системы [15]. Наибольшая концентрация аспросина наблюдается утром после ночного голодания, прием пищи способствует быстрому уменьшению его концентрации в крови. Значительная гипергликемия снижает уровень выделения аспросина, но не оказывает влияния на интенсивность синтеза [15].

Адипонектин, синтезируемый адипоцитами, также играет роль в регуляции метаболических процессов. Повышение уровня адипонектина стимулирует секрецию инсулина, тормозит глюконеогенез и способствует усилению окисления жирных кислот. Концентрация гормона снижается при развитии ожирения, инсулиннезависимого СД, что, вероятно, связано с гиперпродукцией воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ингибирующего синтез адипонектина [16], однако противоположный эффект наблюдается при истощении [16].

Амилин потенцирует метаболический эффект инсулина. Их синтез локализован в β -клетках островков Лангерганса и инициируется повышением глюкозы крови. Амилин подавляет секрецию глюкагона, стабилизирует уровень глюкозы крови, снижает аппетит, замедляя опорожнение желудка [17].

Нейромедин U является многофункциональным гормоном, который наряду с участием в процессе мышечного сокращения и контроле роста опухолей способен контролировать пищевое поведение. Повышение его концентрации в желудочках головного мозга крыс уменьшает аппетит и способствует торможению пищевых поисковых рефлексов [17].

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) обладает анорексигенными свойствами. Синтезируется L-клетками ЖКТ, а также нейронами гипоталамуса. Периферические эффекты проявляются замедлением эвакуации пищи из желудка, снижением секреции соляной кислоты и глюкагона, что стимулирует выброс инсулина в кровь [18]. В ЦНС ГПП-1 подавляет активность нейронов, отвечающих за синтез таких анорексигенных нейропептидов, как нейропептид Y и AgRP, и увеличивает синтез α -MSH POMC-нейронами. В норме концентрация ГПП-1 наиболее низкая натощак, перед приёмом пищи, она резко возрастает после приёма пищи с высоким содержанием жиров и углеводов. У пациентов, страдающих СД 2 типа и ожирением, уровень ГПП-1 снижен, а также отсутствует его постпрандиальный прирост [18].

Генетические факторы в развитии расстройств пищевого поведения. В настоящее время роль наследственности в развитии РПП активно изучается, однако, участие генетических факторов не вызывает сомнений. Согласно исследованиям, установлен высокий уровень наследуемости, усреднённый для всех форм РПП, который составляет 50–70% [19]. Картированы хромосомные области для НА - 1p33–36, 1q41 и 11q22, 1q31.3 и НБ – 10p14 [19].

В регуляции пищевого поведения участвует большое количество нейромедиаторных систем, дефекты или определённые аллели генов которых могут способствовать развитию расстройств пищевого поведения.

Четко определённой связи между генами, кодирующими составляющие серотонинергической системы, и развитием нервной анорексии не обозначается. Однако полученные данные свидетельствуют о влиянии некоторых аллелей на риск развития нервной анорексии. Так, ген рецептора 5-HT_{1D} связан с развитием ограничивающего типа нервной анорексии. А-аллель гена, ответственного за экспрессию 5-HT_{2A}, также увеличивает вероятность развития нервной анорексии с более поздним возрастом манифестации. S-аллель гена серотонинового транспортера (5-HTTLPR) ассоциирован с риском возникновения расстройств булимического спектра [20]. В частности, некоторые аллели гена 5-HTTLPR повышают риск развития компульсивного переедания. Ряд исследований свидетельствует о наличии или отсутствии влияния полиморфизма 5-HTTLPR на развитие нервной анорексии. Существуют данные, что носители короткого аллеля гена 5-HTTLPR имеют в четыре раза выше вероятность перехода от нервной анорексии к нервной булимии [20].

Доказана стойкая ассоциация met аллеля гена COMT val158met с нервной булимией [21]. Полиморфизм генов дофаминергической системы также имеет связь с развитием компульсивного переедания у лиц с ожирением. Аллель A2 полиморфизма Taq 1 гена DRD2, ассоциируется с повышенной чувствительностью к дофаминовым сигналам, что свидетельствует о более ярком гедонистическом отклике на пищевые стимулы [21].

Некоторые варианты генов Leu72Met, экспрессирующих предшественник грелина, ген альфа-рецептора эстрогена ESR1 и Ala67Thr, являющегося кодирующей последовательностью для AgRP, ген каннабиноидного рецептора CNR1 и GPR55 играют роль в развитии ограничительного типа нервной анорексии [22]. Полиморфизм генов, кодирующих структурные звенья эндоканнабиноидной системы, сопряжен с более высоким риском развития нервной булимии, как и CC-тип гена рецептора грелина GH5R [23]. Monteleone P. и соавт. обнаружили значительную связь между полиморфизмом Leu73Met гена грелина и развитием КП [24].

Нейротрофический мозговой фактор (BDNF) играет важную роль как в развитии мозга и обучении, так и в регуляции пищевого поведения. Его уровень снижается у пациентов, страдающих нервной анорексией, и повышается в связи с развитием ожирения. Ген Met66, ответственный за его экспрессию, вероятно, ассоциирован с риском развития НА, однако результаты исследований достаточно противоречивы. Высокая степень метилирования промотора гена BDNF была найдена у женщин, страдающих нервной булимией [25]. Один из локусов 12-ой хромосомы, связанный с развитием СД 1 типа шизофрении, также может быть ассоциирован с развитием нервной анорексии [25]. Нервная булимия, вероятно, имеет связь с полиморфизмом гена Vcl1, экспрессирующего рецепторы с более низкой чувствительностью к глюкокортикоидам, в сочетании с определенными психосоциальными факторами [26]. Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (FTO), влияет на развитие нервной булимии [26]. Наличие А-аллеля свидетельствовало о высоком риске развития компульсивного переедания.

Факторы риска развития расстройств пищевого поведения. Не только наследственная предрасположенность повышает риск развития РПП. Более высокая частота встречаемости КП наблюдалась у лиц женского пола [27] европеоидной расы с высоким уровнем образования. Положительная корреляция была выявлена между вероятностью развития РПП и ИМТ, с увеличением возраста пациента риск возникновения РПП снижался. Что касается отрицательной корреляции между возрастом и возникновением РПП у мужчин, тенденция не такая отчетливая, как было выявлено у женщин. Высокий уровень потребления калорий в сутки с преобладанием жирового компонента пищи, большое количество попыток снижения массы тела, могут быть рассмотрены в качестве модифицируемых факторов риска развития РПП [27]. Взрослые, страдающие синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, депрессией и другими психическими расстройствами, также имеют более высокий риск развития РПП [27]. По результатам исследования Petroni M. L. и соавт., высокая приверженность к средиземноморской диете сопряжена с более низким уровнем калорий потребляемой пищи, что снижает риск развития РПП. Неудовлетворённость внешним видом и низкий эмоциональный статус также были рассмотрены рядом авторов как предикторы РПП [28].

Расстройства пищевого поведения и нарушения углеводного обмена. РПП при СД 2 типа встречаются примерно у 50% больных, при СД 1 типа – у 21% пациентов [29]. Данные, характеризующие РПП у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена, очень малочисленны. Однако получены результаты, свидетельствующие о том, что длительное течение нервной булимии приводит к незначительному увеличению концентрации глюкозы плазмы. Однако диагностированная гипергликемия не являлась клинически значимой. Вероятно, повышение уровня глюкозы крови возникает опосредовано через развитие ожирения и метаболического синдрома [30].

Среди пациентов с СД 2 типа распространенность РПП выше у лиц с ожирением. Наиболее распространенными РПП среди пациентов, страдающих СД 2 типа, являются НБ и

КП. Достаточно часто встречаются и неуточнённые расстройства приёма пищи, а также субклинические проявления ранее перечисленных [31].

Более ранний возраст манифестации СД 2 типа отмечен рядом исследований как признак, коррелирующий с развитием РПП, в особенности КП и НБ [32]. Однако данное положение спорно и не находит подтверждения в результатах других исследований. По результатам поперечных исследований КП увеличивает риск развития СД 2 типа, однако такой закономерности не было выявлено при проведении когортных исследований [33]. НА снижает риск развития СД 2 типа, что подтверждается результатами когортных исследований с отсутствием достоверного подтверждения в перекрёстных исследованиях [33].

Перевод пациента на инсулинотерапию не способствует развитию РПП у пациентов с СД 2 типа. Нарушение паттернов пищевого поведения ухудшает гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа. Однако результаты ряда исследований не свидетельствуют о достоверном увеличении уровня гликированного гемоглобина у лиц с РПП [25, 35]. В частности, нет достоверных различий у пациентов, страдающих СД 2 типа, с/без РПП в таких метаболических параметрах, как гликированный гемоглобин, глюкоза в плазме натощак, креатинин сыворотки, липидный профиль (включая общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности и липопротеины очень низкой плотности), ТТГ и Т4. Однако установлено, что пищевая зависимость, приводящая к развитию ожирения и метаболического синдрома, положительно коррелирует с увеличением в плазме крови уровня мочевой кислоты, триглицеридов [34, 36], сниженной концентрацией тиреотропного гормона [30].

СД 1 типа является предиктором развития РПП [37], что положительно коррелирует с увеличением продолжительности диабета. Диабулимия, расстройство связанное с недостаточным введением инсулина с целью снижения массы тела, является наиболее распространенным вариантом РПП, классифицируемым по DSM-5 как другое уточненное расстройство приёма пищи. Диабулимия ведет к достоверно более низкому гликемическому контролю: уровень гликированного гемоглобина в среднем повышался на 0,89%, наблюдалась более высокая частота кетоацидоза, гипогликемических состояний и связанных с ними обращений за медицинской помощью, что увеличивает затраты на лечение и значительно снижает качество жизни пациентов [38].

Существуют данные, что вероятность увеличения тяжести РПП, выражаемой в баллах соответствующих стандартизированных анкет, увеличивалась при повышении уровня HbA1c, а также при снижении количества инъекций инсулина относительно назначенного уровня [39]. Среди пациентов с диабулимией наблюдается более высокая частота встречаемости КП в сравнении с пациентами, страдающими СД 2 типа при отсутствии диабулии [38]. КП у пациентов с СД 1 типа было ассоциировано с более низкой чувствительностью к инсулину, увеличенным уровнем HbA1c и учащенными эпизодами диабетического кетоацидоза. Риск развития РПП снижается среди пациентов с СД 1 типа при использовании инсулиновых помп. Снижение массы тела у пациенток с СД 1 типа может быть рассмотрено как предиктор развития нервной анорексии на фоне уже существующих РПП.

Заключение. Регуляция пищевого поведения представлена сложными нейрогуморальными механизмами, осуществляющими многочисленные связи между компонентами огромной системы. К факторам, повышающим риск развития расстройств пищевого поведения, помимо наследственной предрасположенности относят женский пол, более молодой возраст, высокий ИМТ, сопутствующие психические заболевания. Расстройства пищевого поведения достаточно распространены среди пациентов, страдающих нарушениями углеводного обмена. А нарушенные паттерны пищевого поведения способствуют развитию сахарного диабета 2 типа, в то время как сахарный диабет 1 типа является предиктором развития расстройств пищевого поведения. Расстройства пищевого поведения у лиц с нарушением метаболических процессов способствуют ухудшению гликемического контроля, развитию гиперлипидемии, повышению уровня мочевой кислоты сыворотки крови.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования и об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования – Исакова Д.Н., Петров И.М. Анализ литературы по теме исследования – Исакова Д.Н., Евгеньева Е.А., Трошина И.А. Написание текста – Исакова Д.Н., Курмангулов А.А. Редактирование – Петров И.М., Василькова Т.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Долевое участие каждого автора: Исакова Д.Н. – 20%, Петров И.М. – 15%, Евгеньева Е.А. – 20%, Курмангулов А.А. – 15%, Трошина И.А. – 15%, Василькова Т.Н. – 15%.

Список литературы:

1. Болотова Н.В., Курдиян М.С., Филина Н.Ю. Нейроэндокринные механизмы регуляции пищевого поведения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. 16 (3). 707-713.
2. Скугаревский О.А. Нарушения пищевого поведения: монография. Минск. БГМУ. 2007. 340.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013. 87-122.
4. Власова С.А., Азисова Э.М., Исакова Д.Н., Курмангулов А.А. Сложности диагностики нарушений углеводного обмена в условиях первичного звена здравоохранения. Медицинская наука и образование Урала. 2020. 2 (102). 87-90. doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-2-87-90.
5. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетические исследования нарушений пищевого поведения: выход из замкнутого круга нозологической систематики. Социальная и клиническая психиатрия. 2016. 26 (4). 63–70.
6. Pursey K.M., Hay P., Bussey K., Trompeter N., Lonergan A., Pike K.M., Mitchison D. Diabetes and disordered eating behaviours in a community-based sample of Australian adolescents. Journal of Eating Disorders. 2020. 8(1). doi:10.1186/s40337-020-0282-y.
7. Baldini G., Phelan K.D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. J Endocrinol. 2019. 241 (1). 1-33.
8. Duan D.M., Jhang J.Y., Wu S., et al. Modification effect of sex and obesity on the correlation of LEP polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women. Mol Genet Genomic Med. URL: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1113>
9. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м². Ожирение и метаболизм. 2018. 15 (1). 30-38. doi: 10.14341/OMET2018130-38.
10. Londrville R.L., Prokop J.W., Duff R.J., et al. On the molecular evolution of leptin, leptin receptor, and endospinin. Front Endocrinol (Lausanne). 2017. 8-58. doi: 10.3389/fendo.2017.00058.
11. Al Qarni A.A., Joatar F.E., Das N., et al. Association of Plasma Ghrelin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus among Saudi Subjects. Endocrinol Metab (Seoul). 2017. 32 (2). 230-240. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.230.
12. Ali T.M., Mehanna O.M., El Askary A. The association between ghrelin levels and markers of arterial stiffness and inflammatory markers in Saudi subjects with metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr. 2017. 11 (2). 721-725. doi: 10.1016/j.dsx.2017.05.005.
13. Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., Фазуллина О.Н. и др. Дефицит грелина у больных сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязь с ожирением, дисфункцией жировой ткани и вариабельностью гликемии. Терапевтический архив. 2019. 91(10). 28-33. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000150.

14. Xing Y.X., Yang L., Kuang H.Y., Gao X.Y., Liu H.L. Function of obestatin in the digestive system. *Nutrition*. 2017. 34. 21-28.
15. Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017. 18 (6). 1321.
16. Parfenova N.S., Tanyansky D.A. Adiponectin: effects on metabolic and cardiovascular disorders. *Arterial Hypertension*. 2013. 19 (1). 84-96.
17. Gupta P., Bala M., Gupta S., et al. Efficacy and risk profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs-A mechanistic revisit to understand their mode of action. *Pharmacol Res*. 2016. 113. 636-74.
18. Engel J.A., Jerlhag E. Role of Appetite-Regulating Peptides in the Pathophysiology of Addiction: Implications for Pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2014. 28(10). 875-886. doi: 10.1007/s40263-014-0178-y.
19. Helder S.G., Collier D.A. The genetics of eating disorders. *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2011. 6. 157-175. doi: 10.1007/7854_2010_79
20. Rozenblat V., Ong D., Fuller-Tyszkiewicz M., Akkermann K., Collier D., Engels R. C.M.E., Krug I. A systematic review and secondary data analysis of the interactions between the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and environmental and psychological factors in eating disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2017. 84. 62-72. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.09.023
21. Mikolajczyk E., Grzywacz A., Samochowiec J. The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Res*. 2010. 1307. 142-148.
22. Ishiguro H., Onaivi E.S., Horiuchi Y., Imai K., Komaki G., et al. Functional polymorphism in the GPR55 gene is associated with anorexia nervosa. *Synapse*. 2011. 65. 103-108.
23. Miyasaka K., Hosoya H., Sekime A., Ohta M., Amono H., et al. Association of ghrelin receptor gene polymorphism with bulimia nervosa in a Japanese population. *J. Neural Transm*. 2006. 113. 1279-1285.
24. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E., Maj M. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2006. 141. 7-9.
25. Genzer Y. et al. Effect of dietary fat and the circadian clock on the expression of brain- derived neurotrophic factor (BDNF). *Molecular and cellular endocrinology*. 2016. 430. 49-55. doi: 10.1016/j.mce.2016.04.015.
26. Castellini G., Franzago M., Bagnoli S., et al. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits. 2017. 12 (3). doi:10.1371/journal.pone.0173560.
27. Nagata J. M., Garber A. K., Tabler J. L., Murray S. B., Bibbins-Domingo K. Prevalence and Correlates of Disordered Eating Behaviors Among Young Adults with Overweight or Obesity. *Journal of General Internal Medicine*. 2018. 33 (8). 1337-1343. doi:10.1007/s11606-018-4465-z.
28. Petroni M.L., Barbanti F.A., Bonadonna R., Bruno G., Caletti M.T., Croci M., Marchesini G. Dysfunctional eating in type 2 diabetes mellitus: A multicenter Italian study of socio-demographic and clinical associations. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019. doi:10.1016/j.numecd.2019.06.006.
29. Nip A.S.Y., Reboussin B.A., Dabelea D., et al. Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2019. doi:10.2337/dc18-2420.
30. Yang F., Liu A., Li Y., Lai Y., Wang G., Sun C., Teng W. Food Addiction in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes in Northeast China. *Frontiers in Endocrinology*. 2017. 8. doi:10.3389/fendo.2017.00218.
31. García-Mayor R., García-Soidán F., Salgado Barreira A. Prevalence of Eating Disorders in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cohort Comparison of Patients and Controls. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes Reports*. 2017. 04 (01). 7-9. doi:10.1055/s-0043-103347.

32. Parry S., Woods R., Hodson L., Hulston C. A Single Day of Excessive Dietary Fat Intake Reduces Whole-Body Insulin Sensitivity: The Metabolic Consequence of Binge Eating. *Nutrients*. 2017. 9 (8). 818. doi:10.3390/nu9080818.
33. Nieto-Martínez R., González-Rivas J.P., Medina-Inojosa J.R., Florez H. Are Eating Disorders Risk Factors for Type 2 Diabetes? A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Diabetes Reports*. 2017. 17 (12). doi:10.1007/s11892-017-0949-1.
34. Исакова Д.Н., Дороднева Е.Ф., Белокрылова Л.В., Курмангулов А.А., Петров И.М. Роль факторов питания в формировании кардиоваскулярного риска у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вопросы питания*. 2021. 90 (5). 104-114. doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-104-114>
35. Herbozo S., Flynn P.M., Stevens S.D., Betancourt H. Dietary Adherence, Glycemic Control, and Psychological Factors Associated with Binge Eating Among Indigenous and Non-Indigenous Chileans with Type 2 Diabetes. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2015. 22 (6). 792-798. doi:10.1007/s12529-015-9478-y
36. Sakai R., Hashimoto Y., Ushigome E., Miki A., Okamura T., Matsugasumi M., Fukui M. Late-night-dinner is associated with poor glycemic control in people with type 2 diabetes: The KAMOGAWA-DM cohort study. *Endocrine Journal*. 2017. 65 (4). 395-402. doi:10.1507/endocrj.ej17-0414
37. Joseph M., Shyamasunder A.H., Mammen P., Thomas N. Type 1 diabetes mellitus and eating disorders. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2016. 37 (4). 502-506. doi:10.1007/s13410-016-0530-5.
38. Berger G., Waldhoer T., Barrientos I., Kunkel D., Rami-Merhar B.M., Schober E., Wagner G. Association of insulin-manipulation and psychiatric disorders: A systematic epidemiological evaluation of adolescents with type 1 diabetes in Austria. *Pediatric Diabetes*. 2018. doi:10.1111/pedi.12784.
39. Cherubini V., Skrami E., Iannilli A., Cesaretti A., Paparusso A. M., Alessandrelli M. C., Gesuita R. Disordered eating behaviors in adolescents with type 1 diabetes: A cross-sectional population-based study in Italy. *International Journal of Eating Disorders*. 2018. doi:10.1002/eat.22889.

References:

1. Bolotova N.V., Kurdiyan M.S., Filina N.Yu. Neuroendocrine mechanisms of regulation of eating behavior (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2020. 16 (3). 707-713. in Russian.
2. Skugarevskij O.A. Eating disorders: monograph. Minsk. BGMU. 2007. 340. in Russian.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013. 87-122.
4. Vlasova S.A., Azisova E.M., Isakova DN., Kurmangulov A.A. Difficulties in Diagnosing Carbohydrate Metabolism Disorders in Primary Health Care. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2020. 2 (102). 87-90. doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-2-87-90. in Russian.
5. Kibitov A.O., Mazo G.E. Genetic studies of eating disorders: way out of the vicious circle of nosological systematics. 2016. 26 (4). 63-70. in Russian.
6. Pursey K.M., Hay P., Bussey K., Trompeter N., Lonergan A., Pike K.M., Mitchison D. Diabetes and disordered eating behaviours in a community-based sample of Australian adolescents. *Journal of Eating Disorders*. 2020. 8(1). doi:10.1186/s40337-020-0282-y.
7. Baldini G., Phelan K.D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*. 2019. 241 (1). 1-33.
8. Duan D.M., Jhang J.Y., Wu S., et al. Modification effect of sex and obesity on the correlation of LEP polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women. *Mol Genet Genomic Med*. URL: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1113>
9. Tikhonenko E.V., Czoj U.A., Vasil`eva E.Yu., Babenko A.Yu. Eating characteristics and appetite-regulating hormone levels in patients with type 2 diabetes mellitus and a body mass index greater than 35 kg/m². *Ozhirenie i metabolizm*. 2018. 15(1). 30-38. doi: 10.14341/OMET2018130-38. in Russian.

10. Londraville R.L., Prokop J.W., Duff R.J., et al. On the molecular evolution of leptin, leptin receptor, and endospinin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. 8-58. doi: 10.3389/fendo.2017.00058.
11. Al Qarni A.A., Joatar F.E., Das N., et al. Association of Plasma Ghrelin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus among Saudi Subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017. 32 (2). 230-240. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.230.
12. Ali T.M., Mehanna O.M., El Askary A. The association between ghrelin levels and markers of arterial stiffness and inflammatory markers in Saudi subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. 11 (2). 721-725. doi: 10.1016/j.dsx.2017.05.005.
13. Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M., Fazullina O.N. et al. Ghrelin deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with obesity, adipose tissue dysfunction and glycemic variability. *Terapevticheskij arhiv*. 2019. 91(10). 28-33. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000150. in Russian.
14. Xing Y.X., Yang L., Kuang H.Y., Gao X.Y., Liu H.L. Function of obestatin in the digestive system. *Nutrition*. 2017. 34. 21-28.
15. Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017. 18 (6). 1321.
16. Parfenova N.S., Tanyansky D.A. Adiponectin: effects on metabolic and cardiovascular disorders. *Arterial Hypertension*. 2013. 19 (1). 84-96.
17. Gupta P., Bala M., Gupta S., et al. Efficacy and risk profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs-A mechanistic revisit to understand their mode of action. *Pharmacol Res*. 2016. 113. 636-74.
18. Engel J.A., Jerlhag E. Role of Appetite-Regulating Peptides in the Pathophysiology of Addiction: Implications for Pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2014. 28(10). 875-886. doi: 10.1007/s40263-014-0178-y.
19. Helder S.G., Collier D.A. The genetics of eating disorders. *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2011. 6. 157-175. doi: 10.1007/7854_2010_79
20. Rozenblat V., Ong D., Fuller-Tyszkiewicz M., Akkermann K., Collier D., Engels R. C.M.E., Krug I. A systematic review and secondary data analysis of the interactions between the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and environmental and psychological factors in eating disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2017. 84. 62-72. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.09.023
21. Mikolajczyk E., Grzywacz A., Samochovec J. The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Res*. 2010. 1307. 142-148.
22. Ishiguro H., Onaivi E.S., Horiuchi Y., Imai K., Komaki G., et al. Functional polymorphism in the GPR55 gene is associated with anorexia nervosa. *Synapse*. 2011. 65. 103-108.
23. Miyasaka K., Hosoya H., Sekime A., Ohta M., Amono H., et al. Association of ghrelin receptor gene polymorphism with bulimia nervosa in a Japanese population. *J. Neural Transm*. 2006. 113. 1279-1285.
24. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E., Maj M. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2006. 141. 7-9.
25. Genzer Y. et al. Effect of dietary fat and the circadian clock on the expression of brain- derived neurotrophic factor (BDNF). *Molecular and cellular endocrinology*. 2016. 430. 49-55. doi: 10.1016/j.mce.2016.04.015.
26. Castellini G., Franzago M., Bagnoli S., et al. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits. 2017. 12 (3). doi:10.1371/journal.pone.0173560.
27. Nagata J. M., Garber A. K., Tabler J. L., Murray S. B., Bibbins-Domingo K. Prevalence and Correlates of Disordered Eating Behaviors Among Young Adults with Overweight or Obesity. *Journal of General Internal Medicine*. 2018. 33 (8). 1337-1343. doi:10.1007/s11606-018-4465-z.
28. Petroni M.L., Barbanti F.A., Bonadonna R., Bruno G., Caletti M.T., Croci M., Marchesini G. Dysfunctional eating in type 2 diabetes mellitus: A multicenter Italian study of socio-demographic

- and clinical associations. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019. doi:10.1016/j.numecd.2019.06.006.
29. Nip A.S.Y., Reboussin B.A., Dabelea D., et al. Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2019. doi:10.2337/dc18-2420.
30. Yang F., Liu A., Li Y., Lai Y., Wang G., Sun C., Teng W. Food Addiction in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes in Northeast China. *Frontiers in Endocrinology*. 2017. 8. doi:10.3389/fendo.2017.00218.
31. García-Mayor R., García-Soidán F., Salgado Barreira A. Prevalence of Eating Disorders in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cohort Comparison of Patients and Controls. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes Reports*. 2017. 04 (01). 7-9. doi:10.1055/s-0043-103347.
32. Parry S., Woods R., Hodson L., Hulston C. A Single Day of Excessive Dietary Fat Intake Reduces Whole-Body Insulin Sensitivity: The Metabolic Consequence of Binge Eating. *Nutrients*. 2017. 9 (8). 818. doi:10.3390/nu9080818.
33. Nieto-Martínez R., González-Rivas J.P., Medina-Inojosa J.R., Florez H. Are Eating Disorders Risk Factors for Type 2 Diabetes? A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Diabetes Reports*. 2017. 17 (12). doi:10.1007/s11892-017-0949-1.
34. Isakova D.N., Dorodneva E.F., Belokrylova L.V., Kurmangulov A.A., Petrov I.M. The role of nutritional factors in the formation of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Voprosy pitaniya*. 2021. 90 (5). 104-114. doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-104-114>. in Russian.
35. Herbozo S., Flynn P.M., Stevens S.D., Betancourt H. Dietary Adherence, Glycemic Control, and Psychological Factors Associated with Binge Eating Among Indigenous and Non-Indigenous Chileans with Type 2 Diabetes. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2015. 22 (6). 792-798. doi:10.1007/s12529-015-9478-y.
36. Sakai R., Hashimoto Y., Ushigome E., Miki A., Okamura T., Matsugasumi M., Fukui M. Late-night-dinner is associated with poor glycemic control in people with type 2 diabetes: The KAMOGAWA-DM cohort study. *Endocrine Journal*. 2017. 65 (4). 395-402. doi:10.1507/endocrj.ej17-0414
37. Joseph M., Shyamasunder A.H., Mammen P., Thomas N. Type 1 diabetes mellitus and eating disorders. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2016. 37 (4). 502-506. doi:10.1007/s13410-016-0530-5.
38. Berger G., Waldhoer T., Barrientos I., Kunkel D., Rami-Merhar B.M., Schober E., Wagner G. Association of insulin-manipulation and psychiatric disorders: A systematic epidemiological evaluation of adolescents with type 1 diabetes in Austria. *Pediatric Diabetes*. 2018. doi:10.1111/pedi.12784.
39. Cherubini V., Skrami E., Iannilli A., Cesaretti A., Paparusso A. M., Alessandrelli M. C., Gesuita R. Disordered eating behaviors in adolescents with type 1 diabetes: A cross-sectional population-based study in Italy. *International Journal of Eating Disorders*. 2018. doi:10.1002/eat.22889.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_149

УДК 616.9:616-006

Каюкова Е.В., Болотов Э.С.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

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

Резюме. Новая коронавирусная инфекция связана с возникновением после перенесенного заболевания стойких симптомов, влияющих на повседневную жизнь, известных как постковидный синдром (ПКС). Особое место синдром занимает у онкологических пациентов, снижая качество жизни, обуславливая необходимость дифференциальной диагностики с прогрессированием или рецидивированием злокачественного заболевания у них, необходимостью отмены специализированного лечения из-за тяжести клинических проявлений. В статье приводится обзор литературы по теме ПКС, клинический случай ПКС у онкологического пациента. Учитывая выраженность постковидных расстройств у пациента с онкологическим заболеванием, неизученность данного явления, постановка диагноза сопровождалась определёнными трудностями.

Ключевые слова. COVID-19, постковидный синдром, онкология, рак.

Kayukova E.V., Bolotov E.S.

POST-COVID SYNDROME IN CANCER PATIENTS

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

Abstract. Novel coronavirus infection is associated with the onset of persistent symptoms after illness that affect daily life, known as the post-COVID syndrome (PCS). The syndrome occupies a special category in oncological patients, reducing the quality of life, necessitating differential diagnosis with the progression or recurrence of a malignant disease in them. The article describes the literature review of PCS, a clinical case of PCS in an oncological patient, which arose during the dispensary observation of an oncologist. Given the severity of post-COVID disorders in a patient with cancer, the lack of knowledge of this phenomenon, the diagnosis was accompanied by certain difficulties.

Keywords. COVID-19, post-covid syndrome, oncology, cancer

Спустя 3 года после начала периода пандемии новой коронавирусной инфекции взгляд на проблему COVID-19 несколько изменился. В настоящее время уже полностью расшифрован геном SARS-CoV-2, разработаны методы вакцинопрофилактики, совершенствуются методы лечения, в том числе персонализированного и др. [1]. Однако всё больше пациентов и врачей говорят о последствиях перенесенного COVID-19 с которыми сталкиваются, по некоторым данным, до 90% больных, леченных стационарно, и 20% пациентов, проходивших лечение амбулаторно [2]. В настоящее время появился термин постковидный синдром (ПКС), который классифицируется ВОЗ как синдром, который возникает у лиц после перенесенной коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3, 4]. Данный синдром внесен как новая классификационная единица учета в Международной классификации болезней-10 пересмотра: «U09.9 – состояние после COVID-19» [5].

Причины развития ПКС многообразны: дисрегуляция иммунной системы с активацией аутоиммунных механизмов, синдром системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза и васкулопатия; прямое цитотоксическое действие вируса на клетки; вегетативная, нервная, эндокринная и метаболическая дисфункция; последствия состояния пациента, находившегося в критическом состоянии и др. [6].

Известны сложности для врачей при постановке диагноза ПКС: отсутствие точного определения и единой классификации, отсутствие патогномичных симптомов, диагностических критериев, предиктивных и прогностических маркеров неблагоприятного исхода, единых подходов к лечению, нет единой базы учета в контексте учета определенного контингента больных (онкологических).

Существует два тесно связанных между собой определения: постковидный синдром и «затяжной» (long) COVID, используемых очень часто как синонимы. Первое обозначает осложнения излеченной COVID-инфекции, а второе – клинические проявления хронической персистенции вируса в организме [7].

Проявления ПКС многообразны и могут быть с лабораторным или инструментальным подтверждением эпизода острого COVID-19; с лабораторным подтверждением воспаления, внутрисосудистой коагуляции крови, наличие других маркеров, например, изменений гормонального статуса; с инструментальным подтверждением (морфологические и функциональные маркеры изменения мозговых тканей и функций); без лабораторного и инструментального подтверждения.

ПКС можно классифицировать следующим образом по клиническим проявлениям:

1. Респираторные проявления. Одышка, чувство тяжести в грудной клетке, неполный вдох [8].
2. Неврологические. Слабость, нарушение зрения, аносмия, дисгевзия, парестезия, трудности с концентрацией внимания и проблемы с памятью – «мозговой туман» [9].
3. Иммуносупрессия [10].
4. Желудочно-кишечные симптомы. Потеря аппетита, тошнота, рефлюксные расстройства, метеоризм, диарея, рвота, абдоминальная боль [11].
5. Кардиологические. Кардиалгия, сердцебиение, артериальная гипертензия, гипотония, тромбогеморрагические осложнения [12].
6. Психиатрические. Беспокойство, тревожные расстройства, депрессия, нарушения сна [13].
7. Дерматологические. Алопеция, экзантема, крапивница, ангииты, петехии, ливедо [14].
8. Гематологические. Гиперкоагуляция с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф [15].
9. Эндокринологические. Манифестация и декомпенсация сахарного диабета, тиреотоксикоз, гипотиреоз, изменения со стороны репродуктивной системы [16].

Наиболее часто ПКС проявляется усталостью, бессонницей, повышенной тревожностью, депрессией, одышкой, чувством нехватки воздуха [8, 9].

Сложности диагностики ПКС определяются отсутствием четких лабораторных и инструментальных критериев. Диагностика ПКС включает в себя: учет клинических признаков заболевания, относящихся к образу болезни; наличие в анамнезе острого эпизода инфекции COVID-19. Лабораторные критерии: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитов, формулы крови, уровня тромбоцитов и феномена оседания эритроцитов, СРБ, фибриноген, ферритин, D-димер, сахар крови. Инструментальная диагностика: определение сатурации кислородом крови, рентгенологическое исследование (КТ) легких для исключения (или оценки степени) их фиброза, оценка функции газообмена, ЭКГ, холтеровское мониторирование (для оценки нарушений ритма сердца), ЭхоКГ для исключения признаков поражения миокарда (миокардит), дальнейшее обследование по показаниям [17].

В настоящее время изучаются прогностические маркеры развития ПКС. На выборке более 400 тыс. больных с перенесенной COVID-инфекцией было показано, что прогностическими факторами развития ПКС являются пожилой возраст, женский пол, ожирение, а также наличие таких проявлений COVID-19, как утомляемость, головная боль, одышка и аносмия [18].

Лабораторными предикторами развития ПКС названы: D-димер, ИЛ-6, СРБ, прокальцитонин, количество лейкоцитов в крови [19].

Единых рекомендаций по лечению ПКС нет. Помимо индивидуальной посиндромной терапии в лечение пациентов ПКС должны быть включены: регулярные физические

нагрузки, коррекция нутритивной недостаточности из расчета 1г белка / кг массы тела, антикоагулянтная терапия в течение 1 месяца, коррекция астении адаптогенами, метаболитами, витаминотерапия.

ПКС у онкологических больных имеет свои особенности, определяемые необходимостью дифференциальной диагностики с прогрессирующим онкологическим заболеванием и его осложнениями, а также возможностью проведения специализированного лечения на фоне ПКС. Кроме того, имеются данные о влиянии ПКС на общую выживаемость у онкологических больных.

В доступной литературе найдено только одно исследование по изучению ПКС у онкологических больных. Pinato D.J. и соавт. проанализировали данные Европейского регистра, включающего информацию об онкологических пациентах с солидными или гематологическими злокачественными новообразованиями из Бельгии, Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании, у которых была диагностирована инфекция SARS-CoV-2 в период с февраля 2020 г. по февраль 2021 г. У 15% больных зарегистрированы проявления ПКС: из них 50% имели респираторный вариант ПКС, 41% беспокоила слабость, в 5,5% основным проявлением являлась потеря веса, 7,3% – нейрокогнитивные симптомы и др. Авторы указывают, что риск возникновения ПКС у онкологических больных увеличивают: осложненное течение COVID-инфекции (54,3% против 20,9%), необходимость лечения (65,9% против 52,6%) и госпитализации по поводу COVID инфекции (72,2% против 41,2%), мужской пол (54,5% против 47,2%), возраст 65 лет и старше (55,1% против 48,1%), коморбидность более 2 (48,3% против 36,4%), курение в анамнезе (55,9% против 42,3%). При этом развитие ПКС не связано со стадией опухолевого процесса, наличием впервые выявленного нелеченного онкологического заболевания и воздействия специализированного лечения. В приведенном исследовании из 466 пациентов, получавших системную лекарственную терапию, в течение 4 недель после постановки диагноза COVID-19, 15,0% окончательно прекратили лечение из-за ухудшения общего состояния, прогрессирования заболевания или остаточной органной дисфункции. 38,2% пациентов возобновили специализированную терапию после корректировки дозы или режима лечения. Pinato D.J. и соавт. установили, что онкологические больные с последствиями COVID-19 имеют более высокий риск смерти (HR 2.43 [95% CI 1,54-3,82]; p=0,0001) не зависимо от вида ПКС, и количества клинических проявлений [20].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Пациентка Д., 68 лет, обратилась на прием онколога с жалобами на выраженную слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, снижение памяти, нарушение ритма сердца. Из анамнеза: Первично-множественный метакхронный рак: рак левой молочной железы Ia ст T1aN0M0. Комплексное лечение 2004-2005 гг. Состояние после секторальной резекции правой молочной железы с 2015 г. (локализованная мастопатия). Хронический лимфолейкоз, стадия А по Vinet, неполная ремиссия с 2017 г. Динамическое наблюдение. Летом 2021 г. перенесла COVID-19 средней степени тяжести. Лечилась стационарно. Не вакцинирована. Выше перечисленные жалобы возникли спустя 6 месяцев после перенесенной COVID-инфекции. Лечилась у терапевта, невролога стационарно: гипотензивная терапия, антиаритмическая терапия, антикоагулянты, дезагреганты, спазмолитики, антиоксиданты.

Дообследование:

Осматривалась пульмонологом, выставлен диагноз: бронхиальная астма, смешанный вариант, средней степени тяжести, ремиссия. ДН 0. Прогрессирование рака левой молочной железы?

УЗИ-молочных желез от 01.11.22: состояние после оперативного лечения молочных желез. BI RADS 1.

УЗИ-периферических лимфоузлов: без особенностей.

КТ-органов брюшной полости: увеличение печени. Расширение холедоха. Мелкий гипervasкулярный очаг селезенки. КТ-легких с контрастированием: в легких с обеих сторон мелкие субплевральные очаги 1-3мм, не накапливают контраст. Участок пневмофиброз в

S6 справа. Аденома левого надпочечника. В левой подмышечной области лимфоузел 7 мм, накапливает контраст.

Сцинтиграфия костей скелета: без патологии.

В общем анализе крови лимфоциты $12,2 \cdot 10^9/\text{л}$, моноциты $1,28 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $3,10 \cdot 10^9/\text{л}$.

По результатам миелограммы клеточность костного мозга снижена, гранулоцитарный росток сужен, тип эритропоэза нормобластический, мегакариоциты единичные. Отмечается субтотальная лимфоидная пролиферация 60,2%. Присутствуют клетки стромы.

Учитывая представленные дообследования, данных за прогрессирование онкологических заболеваний нет. Больная оставлена под динамическое наблюдение, направлена к терапевту. Учитывая результаты обследований, наличие временной связи появления респираторного, неврологического и кардиологического синдромов с перенесенной COVID-инфекцией, выставлен диагноз постковидный синдром. Назначены реабилитационные мероприятия: аэробная нагрузка, посиндромная терапия.

Спустя 6 месяцев на контрольном осмотре онколога пациентка жалоб активно не предъявляла. По результатам дообследования данных за прогрессирование онкологических заболеваний нет. Больная продолжает диспансерное наблюдение.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует важность проведения дифференциального поиска у онкологических больных с ранее перенесенной COVID-инфекцией для выбора дальнейшей правильной тактики, необходимости проведения реабилитационных мероприятий для улучшения качества жизни.

Выводы. Постковидный синдром у онкологических пациентов затрудняет постановку заключительного диагноза, снижает качество жизни. Важно комплексное обследование для исключения прогрессирования и рецидивирования онкологического заболевания. Проявления постковидного синдрома не являются патогномоничными, данные симптомы могут встречаться у пациентов онкологического профиля: слабость, одышка, кашель, артралгия, миалгия, головная боль, лихорадка и другие. Следовательно, обязательно проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. При исключении других причин данных симптомов и наличие отягощенного анамнеза по перенесенной коронавирусной инфекции, необходимо не забывать о диагнозе постковидного синдрома с обязательным дальнейшим лечением и реабилитацией.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Каюкова Е.В. – 60 % (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Болотов Э.С. – 40 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Описание клинического случая не имело финансовой поддержки.

Список литературы:

1. Lièvre A., Turpin A., Ray-Coquard I., et al., GCO-002 CACOVID-19 collaborators/investigators. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study. Eur J Cancer. 2020. 141. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.035.
2. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine [Internet]. 2021. 38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308300>
3. Salamanna F., Veronesi F., Martini L., Landini M.P., Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current

- Data. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021. 45. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017846/>
4. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рукавишников С.А. и др. Влияние Тималина на показатели клеточного, гуморального иммунитета и качество жизни у пациентов пожилого возраста с COVID-19. *Врач*. 2021. 32. DOI: 10.29296/25877305-2021-06-09
 5. Reese J., Blau H., Bergquist T., et al., and the RECOVER Consortium. Generalizable Long COVID Subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER Programs. *medRxiv*. 2022. 225. DOI: 10.1101/2022.05.24.22275398.
 6. Maltezou H.C., Pavli A., Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021. 125. DOI: 10.3390/vaccines9050497.
 7. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 134. DOI: 10.3390/v13040700
 8. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties. *Radiology*. 2021. 294. DOI: 10.1148/radiol.2021204482.
 9. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S., et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*. 2021. 85. DOI: 10.1002/acn3.51350.
 10. Abbasi J. Researchers Tie Severe Immunosuppression to Chronic COVID-19 and Virus Variants. *JAMA*. 2021. 255. DOI:10.1001/jama.2021.7212.
 11. Weng J., Li Y., Li J., et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021. 65. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00076-5.
 12. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. "Постковидный" синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021. 267. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485
 13. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021. 82. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)304624
 14. Diotallevi F., Mazzanti S., Properzi P., Olivieri S., Giacometti A., Offidani A. Is there a POST-COVID dermatological syndrome? The integrated dermato-infectious disease experience of a single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022. 363. DOI: 10.1111/jdv.17803.
 15. von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J., Lundström A., Magnusson M., Mackman N., Thalín C., Lisman T. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv*. 2021. 93. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003968.
 16. Pal R., Joshi A., Bhadada S.K., Banerjee M., Vaikkakara S., Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr Pract*. 2022. 284. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.02.003.
 17. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. свободный доступ 28.11.2022: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
 18. Kalia R., Kalia R., Musih J., Cubelo M., & Popat J. Post-COVID-19 Syndrome: A Novel Diagnosis. *Cureus*. 148. DOI: 10.7759/cureus.28266
 19. Iqbal F.M., Lam K., Sounderajah V., Clarke J.M., Ashrafian H., Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021. 245. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100899.
 20. Pinato D.J., Tabernero J., Bower M., et al.; OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol*. 2021. 2212. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00573-8.

References:

1. Lièvre A., Turpin A., Ray-Coquard I., et al.; GCO-002 CACOVID-19 collaborators/investigators. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer

- patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study. *Eur J Cancer*. 2020. 141. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.035.
2. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021. 38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308300>
 3. Salamanna F., Veronesi F., Martini L., Landini M.P., Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021. 45. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017846/>
 4. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Volchkov V.A., et al. Effect of thymalin on adaptive immunity in complex therapy for patients with COVID-19. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020. 988. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-8-593-599. шт КГЫЫШФТЮ
 5. Reese J., Blau H., Bergquist T., et al., and the RECOVER Consortium. Generalizable Long COVID Subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER Programs. *medRxiv*. 2022. 225. DOI: 10.1101/2022.05.24.22275398.
 6. Maltezou H.C., Pavli A., Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021. 125. DOI: 10.3390/vaccines9050497.
 7. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W. R., et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 134. DOI: 10.3390/v13040700
 8. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties. *Radiology*. 2021. 294. DOI: 10.1148/radiol.2021204482.
 9. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S., et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*. 2021. 85. DOI: 10.1002/acn3.51350.
 10. Abbasi J. Researchers Tie Severe Immunosuppression to Chronic COVID-19 and Virus Variants. *JAMA*. 2021. 255. DOI:10.1001/jama.2021.7212.
 11. Weng J., Li Y., Li J., et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021. 65. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00076-5.
 12. Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin, A.V., Medvedeva N.A., Kurokhtina A.A. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021. 267. DOI: 0.15829/1560-4071-2021-4485. in Russian.
 13. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021. 82. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)304624
 14. Diotallevi F., Mazzanti S., Properzi P., Olivieri S., Giacometti A., Offidani A. Is there a POST-COVID dermatological syndrome? The integrated dermato-infectious disease experience of a single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022. 363. DOI: 10.1111/jdv.17803.
 15. von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J., Lundström A., Magnusson M., Mackman N., Thalín C., Lisman T. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv*. 2021. 93. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003968.
 16. Pal R., Joshi A., Bhadada S.K., Banerjee M., Vaikkakara S., Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr Pract*. 2022. 284. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.02.003.
 17. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from 28.11.2022: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
 18. Kalia R., Kalia R., Musih J., Cubelo M., & Popat J. Post-COVID-19 Syndrome: A Novel Diagnosis. *Cureus*. 148. DOI: 10.7759/cureus.28266
 19. Iqbal F.M., Lam K., Sounderajah V., Clarke J.M., Ashrafian H., Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021. 245. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100899.

20. Pinato D.J., Tabernero J., Bower M., et al.; OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021. 22:12. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00573-8.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_156

УДК 614.2

^{1,2} Курмангулов А.А., ¹ Решетникова Ю.С., ³ Крошка Д.В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ЗАПАСАМИ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ НА ПРИНЦИПАХ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

² Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10 (3)

Резюме: В статье представлена описательная характеристика принципа вытягивания, используемого при организации оперативного управления запасами лекарственных средств, медицинских изделий и прочих материалов в медицинских организациях, участвующих в реализации федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». Проанализированы основные подходы к применению метода визуализации для управления запасами в медицинских организациях. Проведен терминологический и семантический анализ понятия «запасы». Описаны категории запасов и основные особенности визуализации различных запасов в медицинских организациях с точки зрения управленческой концепции бережливого производства. Представлены основные показатели, которые могут использоваться для оперативного управления запасами, а также методика их расчета на складе медицинской организации и в основных помещениях. В основе представленного обзора использованы данные отечественной и мировой литературы, нормативные правовые акты и другие документы различных уровней в области регулирования снабжения запасами в объектах здравоохранения и создания новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

Ключевые слова: визуализация, запасы, оперативное управление, бережливое производство, канбан, оптимизация, новая модель медицинской организации, картирование потока создания ценности.

^{1,2}Kurmangulov A.A., ¹Reshetnikova Yu.S., ³Kroshka D.V.

USING VISUALIZATION TO MANAGE THE INVENTORY OF A MEDICAL ORGANIZATION BASED ON THE LEAN PRODUCTION PRINCIPLES

¹ Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya Street, Tyumen, 625023

² Tyumen Cardiology Research Center – a branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 111 Melnikaite Street, Tyumen, 625026

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 10 (3)
Petroverigsky per., Moscow, 101990

Abstract. The article presents a descriptive description of the pull principle used in the organization of the operational management of stocks of medicines, medical devices and other materials in medical organizations participating in the implementation of the federal project "Development of the Primary Health Care System". The main approaches to the application of the visualization method for inventory management in medical organizations are analyzed. The terminological and semantic analysis of the concept of "reserves" is carried out. The categories of inventories and the main features of visualization of various inventories in medical organizations are described from the point of view of the management concept of lean production. The main indicators that can be used for the operational management of stocks, as well as the methodology for their calculation in the warehouse of a medical organization and in the main premises are presented. The presented review is based on the data of domestic and world literature, regulatory legal acts and other documents of various levels in the field of regulating the supply of supplies in healthcare facilities and creating a new model of a medical organization providing primary health care.

Keywords: *visualization, inventory, lean production, kanban, optimization, new model of medical organization.*

В настоящее время в систему здравоохранения Российской Федерации активно внедряются различные ресурсосберегающие технологии, направленные на снижение временных, материальных и финансовых издержек [1, 2]. На протяжении пяти лет посредством реализации различных проектов происходит совершенствование внутренних процессов в государственных и муниципальных медицинских организациях с применением управленческой концепции бережливого производства [3]. При этом бережливое производство в системе здравоохранения основано на общих принципах системы менеджмента бережливого производства и на применении её отдельных методов и инструментов [4, 5].

Для сокращения в первичном звене здравоохранения таких видов потерь, как перепроизводство, дополнительная обработка, изменчивость, ожидание, излишние запасы, в новой модели медицинской организации, в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (2019 г.), предусмотрен отдельный блок «Управление запасами», который включает два критерия [1, 6]. Увеличивающийся в геометрической прогрессии объем и спектр применяемых для лечения различных заболеваний лекарственных средств, а также появление и внедрение в диагностический и лечебный процессы новых лабораторных и инструментальных методик с использованием большого количества расходных материалов, реагентов и медицинских изделий определяет необходимость оперативного управления запасами в медицинской организации на всех уровнях и этапах оказания медицинской помощи [7, 8].

Достижение целевых значений критериев блока «Управление запасами» предусматривает использование принципа вытягивания [9]. Под вытягиванием в бережливом производстве понимают такую организацию процессов, при которой поставщик (внешний или внутренний) производит и/или передает на следующий этап ровно столько, сколько требуется потребителю, и только тогда, когда это требуется процессу [10]. При вытягивающем производстве поставщик восполняет только тот объём, который был изъят потребителем. Применение данного принципа предполагает, что любой последующий участник процесса с помощью различных средств и способов визуализации передает информацию о том, какие ему требуются запасы, в каком количестве, а также куда и когда их нужно доставить.

Применение визуализации для организации оперативного управления запасами на основе принципа вытягивания. В основе использования принципа вытягивания лежит оперативный обмен информацией и долгосрочные партнерские отношения между потребителями и поставщиками [11]. Вытягивание предполагает, что поставки между процессами проводятся не столько на основании общих заранее утвержденных планов и графиков, сколько по фактическому расходу. Именно вытягивание вместе с организацией работы по времени такта и с выравниванием потока позволяет организовать работу «точно вовремя», или «точно в срок», в иностранной литературе — Just-in-Time (JiT) [12].

Визуализация в концепции бережливого производства строится на представлении информации в такой форме, чтобы она была максимально понятна, логична и помогала участникам процесса принимать решения [13]. Средством визуального обмена информацией, с помощью которого оперативно дается разрешение или указание на передачу запасов от одного этапа к другому выступает канбан («kanban», с яп. «kamban» — рекламный щит, вывеска) [14]. Канбан — метод организации процесса производства, транспортировки и снабжения, позволяющий реализовать принцип вытягивания [9]. Канбан относится к категории собирательных существительных, поэтому данное понятие по мнению большинства экспертов следует употреблять в форме единственного числа [15].

В медицинских организациях использование метода канбан позволяет управлять запасами на складе медицинской организации и в основных помещениях за счёт

стандартизации и визуализации их перечня и объема, восполнения только при возникновении потребности в них. При этом восполнение запасов осуществляется без пересчета имеющихся остатков.

Категории запасов в новой модели медицинской организации. В настоящее время существуют разные подходы к трактовке понятия «запасы», его представления и классификации запасов [16]. Согласно Международным стандартам финансовой отчетности (МСФО, IFRS англ. International Financial Reporting Standards) — IAS 2 «Запасы» (международный стандарт финансовой отчетности, регулирующий учет товарно-материальных запасов и действующий с 1 января 2005 года, утвержден Приказом Минфина РФ от 25 ноября 2011 г. № 160н) запасы — это «активы, предназначенные для продажи в ходе обычной деятельности, которые находятся в процессе производства для продажи или в виде сырья или материалов, которые будут использоваться в процессе производства, или предоставления услуг» [17]. Федеральный стандарт бухгалтерского учета ФСБУ 5/2019 «Запасы», утвержденный приказом Министерства финансов Российской Федерации от 15 ноября 2019 года N 180н, определяет запасы как активы, потребляемые или продаваемые в рамках обычного операционного цикла организации, либо используемые в течение периода не более 12 месяцев. Данное определение отличается от большинства предыдущих в различных нормативных правовых актах и документов тем, что в нём впервые в законодательном пространстве Российской Федерации представляется «операционный цикл организации» как одна из характеристик понятия «запасы». В методических рекомендациях Минздрава России «Реализация проектов по улучшению с использованием методов бережливого производства в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (2019 г.) к запасам относят «материалы и информацию, которые находятся между операциями в потоке создания ценности и ожидают обработки или перемещения между этапами (расходные материалы, бланки, лекарственные препараты и пр.)» [18]. В Большой российской энциклопедии запасами считают товарно-материальные ценности, заготовленные, собранные, сохраненные, предназначенные для дальнейшей переработки [19].

В зависимости от назначения в производственном процессе материально-производственные запасы подразделяются на следующие категории: сырье и основные материалы, вспомогательные материалы, покупные полуфабрикаты, отходы (возвратные), топливо, тара и тарные материалы, запасные части, инвентарь и хозяйственные принадлежности [20, 21]. М.Н. Наджафова выделяет в качестве отдельных категорий материальных затрат в системе здравоохранения продукты питания, медикаменты и перевязочные средства, топливо, горючее и смазочные материалы, запасные части к машинам и оборудованию, мягкий инвентарь и прочие запасы [22]. Единицей учета материальных ценностей является номенклатурный номер: вид, сорт, марка, размер материалов и т. д.

В методических рекомендациях Минздрава России «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (2019 г.) классификация запасов построена в соответствии с Приказом Минздрава России от 06.06.2012 № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» и представляет собой две группы [23].

К первой группе запасов относятся вспомогательные и общебольничные медицинские изделия: инъекторы лекарственных средств/вакцин, шприцы, иглы, система для переливания, инфузионного введения растворов, ланцеты, перчатки медицинские, растворы/газы для санитарной обработки/обслуживания медицинских изделий и сопутствующие изделия, (дезинфицирующие средства, чистящие, моющие средства), халат медицинский, прочие вспомогательные и общебольничные медицинские изделия (вакутейнеры для забора крови, расходные материалы для проведения УЗИ, одноразовый расходный материал (шапочки, пеленки, простыни, маски медицинские), шпатели одноразовые, зонд-тампон одноразовый, электроды одноразовые, марля, вата, бинты, салфетки, лейкопластыри), медицинские изделия для акушерства и гинекологии (зеркала вагинальные, прочие медицинские изделия для

акушерства и гинекологии), медицинские изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека (шовные материалы и сопутствующие изделия).

Ко второй группе запасов относятся иные запасы: лекарственные средства (лекарственные средства для деятельности поликлиники, лекарственные средства для деятельности дневного стационара поликлиники), горюче-смазочные материалы (бензин), прочие запасы (печатная продукция, бланки, журналы, бумага, направления, изготовленные типографским способом).

Определение уровня запасов на складе медицинской организации. Для определения уровня запасов на складе медицинской организации необходимо воспользоваться имеющейся учетной документацией. В медицинских организациях Российской Федерации независимо от организационной структуры и формы собственности в обязательном порядке ведется предметно-количественный учет лекарственных средств для медицинского применения путем регистрации любых связанных с их обращением операций, при которых изменяется их количество и (или) состояние, в специальных журналах учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения [24].

Для достижения соответствия целевому значению критерия «процесс снабжения лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения и прочими материалами от склада поставщика до медицинской организации» новой модели, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, уровень запасов на складе медицинской организации не должен превышать четверти объема годовой закупки [23]. Расчёт показателей проводится на основании определения уровня запасов для каждой номенклатурной позиции на складе медицинской организации, используемой в улучшаемом процессе с использованием соответствующих формул.

Для расчёта общего количества запасов на складе медицинской организации на отчётный период может использоваться формула:

общее количество запасов на складе (ед.) = объём запасов, поставленных на склад поставщиком за отчётный квартал (ед.) + количество остатков запасов на 1-ое число первого месяца отчётного квартала (ед.).

Расчёт норматива четверти объёма годовой закупки запасов производится по формуле:

норматив четверти объёма годовой закупки (ед.) = объём годовой закупки (ед.) \times $\frac{1}{4}$, где объём годовой закупки — это количество запланированных к закупке в текущем календарном году единиц одной номенклатурной позиции запаса.

Для расчёта доли запасов на складе медицинской организации от объёма годовой закупки (%) применима следующая формула: доля запасов на складе медицинской организации от объёма годовой закупки (%) = общее количество запасов на складе медицинской организации на отчётный период (ед.) / норматив четверти объёма годовой закупки (ед.) \times 100%.

В процессе определения уровня запасов на складе медицинской организации необходимо установить соответствие уровня запасов на складе $\frac{1}{4}$ годовой закупки. При превышении указанного уровня запасов на складе целесообразно рассмотреть вопрос об открытии в медицинской организации проекта по совершенствованию данного процесса в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России «Реализация проектов по улучшению с использованием методов бережливого производства в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (2019 г.).

Определение уровня запасов в кабинетах медицинской организации. Определение уровня запасов в основных помещениях медицинской организации (кабинетах врачебного приема, процедурных, перевязочных, кабинетах забора биоматериала) основано на реализации принципа «иди и смотри» (англ. – «go and see») и подразумевает фиксацию фактического количества запасов в кабинете при проведении аудита, а также включает учёт фактических расходов запасов за четыре недели. Анализ фактических расходов запасов за четыре недели необходим в том числе для определения вариабельности (колебаний) расходования отдельных наименований запасов в течение месяца. Существует два подхода к

сбору информации о фактических расходах запасов: ретроспективный (из имеющейся в кабинете учётно-отчётной документации (журналы, медицинская информационная система и др.) за четырехнедельный период, предшествующий проведению аудита) и проспективный (проводится учёт количества расходования запасов в кабинете в течение последующих четырёх недель после начала проведения аудита).

В процессе определения уровня запасов в кабинете на каждое наименование запаса необходимо установить количество единиц запаса с дефектами. Под дефектом запаса подразумевается любое отдельное несоответствие установленным требованиям стандартов и технических условий, нормативно-технической документацией, при котором по меньшей мере один из показателей его качества или параметров вышел за предельное значение или не выполняется одно из требований нормативной документации к признакам запаса.

В процессе определения уровня запасов в кабинете на каждое наименование запаса необходимо установить количество единиц запаса с истекшим сроком годности в случае его наличия.

Для достижения соответствия целевому значению критерия «процесс снабжения лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения и прочими материалами и их расходования в медицинской организации осуществляется по принципу “точно вовремя”» новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, уровень запасов в кабинетах не должен превышать недельную норму расходования – стандартный запас [23]. Уровень стандартного запаса (недельная норма расходования) для каждой номенклатурной позиции запаса в кабинете рассчитывается путём вычисления среднего значения на 1 неделю, исходя из объёма потребления в течение месячного наблюдения с использованием формулы: объём недельной потребности (ед.) = $(N_1 + N_2 + N_3 + N_4) / n$, где N_1, N_2, N_3, N_4 — объём фактического расходования номенклатурной позиции запаса в кабинете за полную рабочую неделю (ед.)

В процессе определения уровня запасов в кабинете медицинской организации необходимо определить соответствует ли уровень отдельных наименований запасов недельной норме расходования в кабинете (дефицит, избыток). Кроме того, важно установить вариабельность фактического расходования отдельных наименований запасов в течение недели и (или) месяца. Анализ вариабельности направлен на выявление причинно-следственных связей изменчивости в расходовании запасов и выявление коренных причин (первопричин) ее возникновения. Анализ первопричин обеспечивает информацией, необходимой для разработки плана изменений и внедрения инструментов оперативного управления, а также улучшений, требующихся процессу.

Бережливое производство предлагает использование ряда методов для поиска причин и факторов, оказывающих влияние на вариабельность спроса и предложений запасов в тех или иных кабинетах медицинской организации: метод 5 «Почему?», вопросная техника 5W1H (метод Киплинга), диаграмма Исикавы, диаграмма связей, пирамида проблем и др. [25]. Методика работы с проблемами с помощью представленного инструментария подробно представлена в методических рекомендациях Минздрава России «Реализации проекта по улучшению с использованием методов бережливого производства в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (2019 г.) [18]. Результаты анализа проблем рекомендовано фиксировать в соответствующих разделах листа коренных причин выявленных проблем как при реализации проекта по улучшению, так и при организации оперативного управления с использованием информационного центра медицинской организации по системе SQDCM.

Современная визуализация должна быть ориентирована на создание универсальных функциональных систем, позволяющих осуществлять модернизацию в соответствии с изменившимися требованиями к государственной и муниципальной системам здравоохранения Российской Федерации, обеспечивать эффективность и устойчивое развитие существующих основных, вспомогательных и поддерживающих процессов. Дальнейшее совершенствование нормативно-правовой базы в области визуализации снабжения и

оперативного управления запасами позволит организаторам здравоохранения консолидировать и стандартизировать подходы к внедрению основных принципов бережливого производства к деятельности медицинских организаций. Наибольшие перспективы в повышении эффективности процессов на основе внедрения принципа вытягивания определяются в областях с большим перечнем и оборачиваемостью запасов, а также там, где необходима большая скорость выполнения отдельных операций и действий, например, в акушерстве и гинекологии, онкологии, а также при организации оказания экстренной и неотложной помощи. При этом уже имеющиеся данные о внедрении управления запасами в медицинских организациях различных регионов Российской Федерации с использованием стандартизации, визуализации и канбана позволяет констатировать, что данные методы бережливого производства являются эффективными инструментами совершенствования процессов. Так, В.А. Бойков (2021 г.) на примере визуализации электронного канбана средств индивидуальной защиты доказал возможность организации бесперебойного снабжения медицинских организаций Томской области в условиях пандемии COVID-19 [26]. В.А. Щеголева (2022 г.) приводит результаты проекта Забайкальского краевого онкологического диспансера, в котором с помощью внедрения метода канбан удалось снизить количество хранящихся на постах медицинских сестер лекарственных препаратов и усилить контроль за сроком их годности [27].

Заключение. Избыточные запасы являются одними из основных видов потерь в концепции бережливого производства. Достижение критериев блока «Управление запасами» в рамках внедрения новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, связано с внедрением в деятельность медицинской организации одного из принципов бережливого производства — принципа вытягивания. Применение визуализации для реализации принципа вытягивания в медицинских организациях различной организационно-правовой формы и профиля позволяет оперативно управлять уровнем запасов, оказывать услуги с высоким качеством и низкой себестоимостью, сократить сроки оказания услуг. При этом создаются условия для синхронизации в потоке создания ценности, его непрерывного протекания, обеспечения гибкости, сквозного контроля качества продукции или услуг, высокого уровня организации рабочих пространств, выстраивания взаимодействия с поставщиками и постоянного улучшения процессов. Наибольшие перспективы в повышении эффективности медицинских процессов на основе внедрения визуализации управления запасами определяются в областях с большим перечнем и оборачиваемостью запасов, а также там, где необходимо большая скорость выполнения отдельных операций и действия.

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 – Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Крошка Д.В.

Сбор материала – Курмангулов А.А., Крошка Д.В.

Написание текста – Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С.

Редактирование – Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Крошка Д.В.

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

Долевое участие каждого автора:

Курмангулов А.А. – 40%

Решетникова Ю.С. – 30%

Крошка Д.В. – 30%

Список литературы:

1. Вергазова Э., Белугина З. Критерии бережливости закрепят в положении о первичной медпомощи. Что изменится и как подготовиться. Здравоохранение. 2019. 11. 74–89.

2. Деев И.А., Бойков В.А., Канонеркер Л.М. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Новикова И.Ю., Осихов И.А., Сиволобова Т.В., Таранов А.А., Титова М.А., Шибалков И.П. Применение инструментов бережливого производства при организации профилактических осмотров детского населения Томской области. Менеджер здравоохранения. 2019. 9. 30–36.
3. Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В., Дударева В.А. Бережливые технологии в здравоохранении. Чита : Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии, 2022. 57 с.
4. Дзюбайло А.В. Аспекты внедрения LEAN PRODUCTION в работы поликлиники с учетом особенностей структуры учреждения. Управление качеством медицинской помощи. 2017. 1 (1–2). 21–26.
5. Ибрагимова Л.А., Лебедева Е.В. Рекомендации по внедрению концепции «Бережливое производство» в организацию сферы здравоохранения на примере БУЗ УР «Селтинская РБ» МЗ УР. Вестник ИЖГТУ имени М.Т. Калашникова. 2018. 21-4. 65–74.
6. Пестушко Н.А., Дорофеев А.Л., Попова К.Е., Горбачев А.В. Критерии перехода к новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Дальневосточный медицинский журнал. 2020. 3. 152–157. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-3-152-157
7. Курмангулов А.А., Вахромеева К.А., Дороднева Е.Ф. Возможности немедикаментозного влияния на микробиоту кишечника при метаболическом синдроме. Современные проблемы науки и образования. 2016. 2. 26.
8. Аксельров М.А., Алимова М.М., Барадудин А.А. [и др.]. COVID-19: первый опыт. 2020. Тюмень . Издательство "ВекторБук", 2021. 463 с.
9. Цыбин П.А. Управление производственными запасами в рамках концепции бережливого производства. Социально-экономическое развитие России: проблемы, тенденции, перспективы. 2020. 298–302.
10. Пастушенко Ю.И., Кривошлыков В.С. Управление технологией проектного лин-менеджмента в деятельности организации. Russian Economic Bulletin. 2019. 2-3. 33–42.
11. Razafuad R., Ridwan A.Y., Santosa B. Development of E-Kanban Application Using Stock-Needs Rule Prioritizing Policy to Reduce 0-Ick for Pharmaceutical Warehousing. 2018 6th International Conference on Information and Communication Technology (ICoICT). 2018. 310–318.
12. Беседин А.В. Вытягивание производственного процесса в «бережливом производстве». Молодой ученый. 2019. 1 (239). 76–78.
13. Курмангулов А.А., Крошка Д.В., Булычева Е.А. Основные правила пространственного размещения навигации в медицинской организации, оказывающей помощь при стоматологических заболеваниях. Институт стоматологии. 2021. 3(92). 66–68.
14. Шибанов К.С. Бережливое производство: непрерывный поток и системы вытягивания. Colloquium-journal. 2019. 2-6 (26). 41–42.
15. Piplani R., Ang A.W.H. Performance comparison of multiple product kanban control systems. International Journal of Production Research. 2018. 56-3. 1299–1312.
16. Серебренникова И.В., Ковалевская А.С., Горбатенко М.С., Степаненко О.Н. Экономическая сущность и классификация материальных запасов. Белгородский экономический вестник. 2020. 3 (99). 129–132.
17. Абдурахманова Р.С. Сравнительный анализ МСФО (IAS) 2 "ЗАПАСЫ" и ПБУ 5/01 "Учет материально-производственных запасов". Экономика и предпринимательство. 2020. 4 (117). 977–980.
18. Методические рекомендации «Реализация проектов по улучшению с использованием методов бережливого производства в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: [http:// docs.cntd.ru/document/561183959](http://docs.cntd.ru/document/561183959) (дата обращения: 01.03.2021).

19. Солдаткина О.А. Учет запасов в соответствии с МСФО (IAS) 2 и ФСБУ 5/2019. Экономика и предпринимательство. 2020. 5 (118). 1097–1101.
20. Дрожжина И.В., Кириллова С.В. Аналитический учет материально-производственных запасов. Экономика и бизнес: теория и практика. 2020. 2-1 (60). 99–102.
21. Никитина Н.Н., Шангин В.А. Сравнительная характеристика МСФО (IAS) 2 "ЗАПАСЫ", ПБУ 5/01 "Учет материально-производственных запасов" и ФСБУ "Запасы". Аллея науки. 2019. 2-2 (29). 258–262.
22. Наджафова М.Н. Оценка обеспеченности медицинской организации материальными запасами. Региональный вестник. 2021. 1 (57). 50–52.
23. Методические рекомендации «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (2-е издание с дополнениями и уточнениями), утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 30.07.2019. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_343850/ (дата обращения: 01.03.2021).
24. Иванова О.Е., Кожина А.И. Бухгалтерский учет лекарственных препаратов в ООО "Милга" г. Костромы. В сборнике: Труды Костромской государственной сельскохозяйственной академии. 2017. 157–161.
25. Бобрович В.В., Евстафьева Ю.В., Романова Е.Н., Андреева Е.В. Технологии бережливого производства в системе здравоохранения. Забайкальский медицинский вестник. 2022. 1. С. 27–34. DOI: 10.52485/19986173_2022_1_27
26. Бойков В.А. Формирование системы снабжения и управления запасами средств индивидуальной защиты в условиях пандемии COVID-19. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. 29-3. 398–403. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-398-403
27. Щеголева В.А. Оптимизации работы постовой медицинской сестры детского онкологического отделения с использованием методов бережливого производства. Российский педиатрический журнал. 2022. 3–1. 376.

References:

1. Vergazova E., Belugina Z. Criteria of frugality will be fixed in the provision on primary medical care. What will change and how to prepare. Healthcare. 2019. 11. 74–89. in Russian.
2. Deev I.A., Boikov V.A., Kanonerker L.M. Kobayakova O.S., Kulikov E.S., Novikova I.Yu., Osikhov I.A., Sivolobova T.V., Taranov A.A., Titova M.A., Shibalkov I.P. The use of lean production tools in the organization of preventive examinations of the children's population of the Tomsk region. Health manager. 2019. 9. 30–36. in Russian.
3. Bobrovich V.V., Evstafieva Yu.V., Romanova E.N., Andreeva E.V., Dudareva V.A. Lean technologies in healthcare. Chita: Editorial and Publishing Center of the Chita State Medical Academy, 2022. 57 p. in Russian.
4. Dzyubaylo A.V. Aspects of the implementation of LEAN PRODUCTION in the work of the clinic, taking into account the peculiarities of the structure of the institution. Quality management of medical care. 2017.1(1–2). 21–26. in Russian.
5. Ibragimova L.A., Lebedeva E.V. Recommendations for the implementation of the concept of "Lean production" in the organization of the healthcare sector on the example of the SE UR "Seltinskaya RB" of the Ministry of Health of the UR. Bulletin of IzhGTU named after M.T. Kalashnikov. 2018. 21-4. 65–74. in Russian.
6. Pestushko N.A., Dorofeev A.L., Popova K.E., Gorbachev A.V. Criteria for the transition to a new model of a medical organization providing primary health care. Far Eastern Medical Journal. 2020. 3. 152–157. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-3-152-157. in Russian.
7. Kurmangulov A.A., Vakhromeeva K.A., Dorodneva E.F. Possibilities of non-drug effects on the intestinal microbiota in metabolic syndrome. Modern problems of science and education. 2016. 2. 26. in Russian.

8. Akselrov M.A., Alimova M.M., Baradulin A.A. [and etc.]. COVID-19: first experience. 2020. Tyumen: VectorBook publishing house, 2021. 463 p. in Russian.
9. Tsybin P.A. Inventory management within the concept of lean manufacturing. Socio-economic development of Russia: problems, trends, prospects. 2020. 298–302. in Russian.
10. Pastushenko Yu.I., Krivoshlykov V.S. Management of project lean management technology in the organization's activities. Russian Economic Bulletin. 2019. 2-3. 33–42. in Russian.
11. Razafuad R., Ridwan A.Y., Santosa B. Development of E-Kanban Application Using Stock-Needs Rule Prioritizing Policy to Reduce O-Ick for Pharmaceutical Warehousing. 2018 6th International Conference on Information and Communication Technology (ICoICT). 2018. 310–318.
12. Besedin A.V. Pulling the manufacturing process in "lean manufacturing". Young scientist. 2019. 1 (239). 76–78. in Russian.
13. Kurmangulov A.A., Kroschka D.V., Bulycheva E.A. Basic rules for the spatial placement of navigation in a medical organization providing care for dental diseases. Institute of Dentistry. 2021. 3(92). 66–68. in Russian.
14. Shibanov K.S. Lean Manufacturing: Continuous Flow and Pull Systems. Colloquium-journal. 2019. 2-6(26). 41–42. in Russian.
15. Piplani R., Ang A.W.H. Performance comparison of multiple product kanban control systems. International Journal of Production Research. 2018. 56-3. 1299–1312.
16. Serebrennikova I.V., Kovalevskaya A.S., Gorbatenko M.S., Stepanenko O.N. Economic essence and classification of inventories. Belgorod economic bulletin. 2020. 3 (99). 129–132. in Russian.
17. Abdurakhmanova R.S. Comparative analysis of IFRS (IAS) 2 "RESERVES" and PBU 5/01 "Accounting for inventories". Economy and entrepreneurship. 2020. 4 (117). 977–980. in Russian.
18. Methodological recommendations "Implementation of improvement projects using lean manufacturing methods in a medical organization providing primary health care", approved by the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/561183959> (date of access: 03/01/2021). in Russian.
19. Soldatkina O.A. Inventory accounting in accordance with IAS 2 and FSB 5/2019. Economy and entrepreneurship. 2020. 5 (118). 1097–1101. in Russian.
20. Drozhzhina I.V., Kirillova S.V. Analytical accounting of inventories. Economics and business: theory and practice. 2020. 2-1(60). 99–102. in Russian.
21. Nikitina N.N., Shangin V.A. Comparative characteristics of IFRS (IAS) 2 "RESERVES", RAS 5/01 "Accounting for inventories" and FSBU "Reserves". Alley of Science. 2019. 2-2(29). 258–262. in Russian.
22. Nadzhafova M.N. Assessment of the provision of a medical organization with material reserves. Regional Bulletin. 2021.1(57). 50–52. in Russian.
23. Methodological recommendations "A new model of a medical organization providing primary health care" (2nd edition with additions and clarifications), approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 07/30/2019. [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_343850/ (date of access: 03/01/2021). in Russian.
24. Ivanova O.E., Kozhina A.I. Accounting for medicines in LLC "Milga", Kostroma. In the collection: Proceedings of the Kostroma State Agricultural Academy. 2017. 157–161. in Russian.
25. Bobrovich V.V., Evstafieva Yu.V., Romanova E.N., Andreeva E.V. Lean production technologies in the healthcare system. Transbaikal Medical Bulletin. 2022. 1. S. 27–34. DOI: 10.52485/19986173_2022_1_27. in Russian.
26. Boikov V.A. Formation of a system for the supply and management of stocks of personal protective equipment in the context of the COVID-19 pandemic. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2021. 29-3. 398–403. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-398-403. in Russian.
27. Shchegoleva V.A. Optimization of the work of the duty nurse of the children's oncology department using lean production methods. Russian pediatric journal. 2022. 3–1. 376. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_165

УДК 616.12-008.331.1-092

Михно В.А., Богомолова И.К.

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

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

Резюме: Эссенциальная артериальная гипертензия – это сложное заболевание, определяемое взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов. В обзоре приведены краткие сведения об оксиде азота, синтазе оксида азота. Представлены современные данные о роли эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: оксид азота, синтаза оксида азота, эссенциальная артериальная гипертензия, первичная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Mikhno V.A., Bogomolova I.K.

**THE ROLE OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN THE PATHOGENESIS OF
ESSENTIAL HYPERTENSION**

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

Abstract: Essential hypertension is a complex disease determined by the interaction of genetic and environmental factors. This review provides information on the nitric oxide, nitric oxide synthase. Current data on the role of endothelial nitric oxide synthase in the development of arterial hypertension are presented.

Key words: nitric oxide, nitric oxide synthase, nitric oxide synthase, essential hypertension, primary hypertension, endothelial dysfunction.

Эндотелиальная дисфункция является локальной неспецифической реакцией сосудистой стенки, выражающейся дисбалансом биологически активных веществ (ассиметричный диметиларгинин, простаглицлин, оксид азота, фактор Виллебранда, адреномедулин, эндотелин-1, эндотелиальный фактор гиперполяризации, ангиотензин II и др.) вызывающих сужение или расширение сосудов, протромбогенных факторов [1-3]. Исследования установили ведущую роль эндотелиальной дисфункции в формировании различных васкулопатий [3, 4]. Проблеме эндотелиальной дисфункции при таких заболеваниях сердечно сосудистой системы, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия посвящены многие работы [4-10].

Одним из ключевых маркёров нарушения функции эндотелия является оксид азота (NO) – газ, растворимый в воде и жирах, что обеспечивает способность легкого проникновения в ткани [11]. NO стимулирует образование в мышечном слое сосудов цГМФ, что вызывает расслабление гладких мышц; угнетает пролиферацию клеток гладкомышечного слоя сосудов; снижает адгезию тромбоцитов и моноцитов к сосудистой стенке [12]. В здоровом организме непрерывное образование NO обеспечивается ферментом NO-синтазой (NOS), путем преобразования L-аргинина в L-цитрулин. Описано три формы NOS. NOS-1 – белок с молекулярной массой 130 кД, уровень которого зависит от концентрации в клетках ионов кальция. Образуется в нервной ткани, кардиомиоцитах, скелетных мышцах, эпителии бронхов и трахеи. NOS-1 участвует в формировании болевого раздражения, памяти [13]. NOS-2 – белок с молекулярной массой 135 кД, активация синтеза которого происходит под влиянием воспалительных цитокинов, компонентов клеточной стенки грамположительных бактерий, эндотоксинов, механическом повреждении сосудистой стенки. Может вырабатываться макрофагами, эндотелиоцитами, кардиомиоцитами, гладкомышечными клетками, гепатоцитами. Под влиянием NOS-2 усиливается кровоток в очагах воспаления [14]. NOS-3 –

белок с молекулярной массой 160 кД, его выработка также зависит от уровня ионов кальция. Этот фермент также называют эндотелиальной синтетазой оксида азота (eNOS), так как в основном он синтезируется эндотелиальными клетками [12, 13, 14]. eNOS может экспресироваться почечным и легочным эпителием, тромбоцитами, кардиомиоцитами, пейсмекерными клетками и клетками гиппокампа. eNOS расслабляет гладкомышечные клетки и угнетает их рост, снижает способность тромбоцитов к агрегации [12, 13, 14]. eNOS кодируется геном NOS3, который находится в области 7q35-7q36 хромосомы 7 [15]. Пониженная экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота и последующее снижение выработки NO приводят к повышению риска развития эссенциальной гипертензии [15, 16], преэклампсии [17], диабетической нефропатии [18], ретинопатии [19], мигрени [20]. На животных моделях установлено, что дефицит эндотелиальной синтазы оксида азота вызывает резистентность к инсулину, гипертонию, гипертриглицеридемию и нарушение коронарной вазодилатирующей способности [21].

Первичная артериальная гипертензия – это многофакторное заболевание генетической и экологической природы, является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертония, как одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, является серьезной проблемой общества. Заболеваемость эссенциальной артериальной гипертензией имеет тенденцию к поступательному росту. В период с 1990 по 2019 гг. число людей в возрасте 30-79 лет с артериальной гипертензией удвоилось соответственно с 331 миллиона до 626 миллионов женщин и с 317 миллионов до 652 миллионов мужчин [22]. Согласно отчету Американской кардиологической ассоциации (АНА) уровень смертности (лиц старше 18 лет), связанный с высоким артериальным давлением, с 2009 по 2019 гг. увеличился на 34,2%, а фактическое число смертей, связанных с высоким АД, выросло на 65,3%, показатель смертности, обусловленный высоким артериальным давлением в 2019 году, составил 25,1 на 100000 человек. По данным АНА с 2015 по 2016 год 13,3% детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет имели повышенное артериальное давление (САД или ДАД на уровне 90-го перцентиля или выше) и 4,9% имели артериальную гипертензию (САД или ДАД на уровне 95-го перцентиля или выше) [23]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики заболеваемость первичной артериальной гипертензией в Российской Федерации в 2019 году составила 1727 тысяч человек [24].

Учитывая вышесказанное, артериальная гипертензия в настоящее время признана одним из приоритетных направлений исследований в кардиологии [22, 23]. Так, проводится ряд исследований по изучению роли eNOS и полиморфизма, кодирующего ее гена в развитии первичной артериальной гипертензии. Например, Joanna Śladowska-Kozłowska вместе с коллегами изучали влияние полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота на формирование и течение первичной артериальной гипертензии. Идентифицировано несколько полиморфизмов гена eNOS, включая однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в промоторной области (T-789C), вариабельный tandemный повтор в интроне 4 и SNP Glu298Asp в интроне 7. Замена глутаминовой кислоты на аспарагиновую кислоту в аминокислотном положении 298 вызвана гуанином (G) к трансверсии тимина (T) в нуклеотиде 894 экзона 7. Вариант eNOS 894 T обладает более низкой активностью [25]. В исследовании участвовало 126 детей с впервые диагностированной первичной артериальной гипертензией и 83 здоровых ребенка. Установлено, что аллель T894 гена NOS-3 ассоциирована с ранним повреждением сосудов у детей с первичной артериальной гипертензией независимо от метаболических нарушений. Доказана связь относительного или абсолютного снижения активности eNOS, и, как следствие, снижение синтеза NO, с развитием различных сосудистых осложнений в ответ на гемодинамическую нагрузку при первичной артериальной гипертензии [25]. Другими исследователями высказано предположение, что однонуклеотидный полиморфизм 894T > G eNOS ответственен за развитие эссенциальной гипертензии, не только у европеоидов, но и населения Северной Африки [26]. Установлено, что аллель C для полиморфизма NOS3-786T > C, также снижает экспрессию eNOS. Пациенты с таким вариантом имеют повышенный риск развития артериальной гипертензии, преэклампсии [27],

диабетической нефропатии, ретинопатии и мигрени [15]. В Лиссабонском университете проводилось исследование случай-контроль в выборку вошли 243 человека с первичной артериальной гипертензией, контрольную группу составили 134 человека с нормальным артериальным давлением. Методом полимеразной цепной реакции осуществляли полиморфный анализ интрона 4 VNTR в гене eNOS и установили, что аллель 4a гена eNOS связан с артериальной гипертензией. При этом, в группе с артериальной гипертензией аллель 4a (eNOS) связана с более высокими уровнями HbA1c [28].

Jikang Shil с коллегами провёл метаанализ 60 статей, в общей сложности группа исследования и контрольная группа составили 14185 и 13407 человек соответственно. Установлено, что полиморфизм eNOS rs1799983 связан с повышенным риском артериальной гипертензии при любой генетической модели (Т или G) [29]. Метаанализ четырнадцати исследований "случай-контроль", проведенный Xigu Xu с соавторами, включал 3344 случая и контрольную группу из 3377 человек. Согласно результатам метаанализа локус интрона 4a/b eNOS связан с повышенным риском возникновения эссенциальной артериальной гипертензии в общей популяции [30].

Проведен ряд исследований по изучению влияния полиморфизма гена eNOS и чувствительности к воздействию различных химических, физических, биологических факторов [31-33]. Например, группа ученых из Хуачжонского университета науки и техники изучала связь полиморфизма гена eNOS и риск развития артериальной гипертензии при воздействии бисфенола А [31]. Бисфенол А является органическим соединением, которое используют для повышения качества пластмассы в производстве изделий повседневного использования, таких как линзы для оптики, емкости для питьевой воды, термобумага, внутренний слой консервных банок и другие. Одним из доказанных негативных эффектов бисфенола А является гипертензивный эффект и увеличение риска развития артериальной гипертензии [31]. В университете провели исследование «случай-контроль» с участием 439 пациентов с артериальной гипертензией и контрольной группой из 439 здоровых. Установлено, что у лиц с основным аллелем rs1799983 в eNOS выше риск развития артериальной гипертензии при воздействии бисфенола А [31]. Другими учеными показано, что С-реактивный белок, маркер воспаления, снижает экспрессию eNOS [32]. Также установлено, что тиреотропный гормон и ангиотензин II ингибируют выработку NO [3, 33]. Существуют данные, свидетельствующие, что физические упражнения увеличивают количество eNOS в коронарных артериях [15, 34, 35]. Под влиянием эстрогенов усиливается экспрессия eNOS и увеличивается высвобождение NO в эндотелиальных клетках коронарных артерий человека [15]. Кроме того, в генетических моделях крыс с артериальной гипертензией установлено, что витамин С улучшает функцию эндотелия путем восстановления изоформы eNOS [15]. Пероральные добавки L-аргинина и L-цитрулина могут снизить АД на 5,39/2,66 мм рт.ст. и 4,1/2,75 мм рт.ст. соответственно, что является эффектом, сопоставимым с изменениями в диете и выполнением физических упражнений [36, 37]. Подобный эффект, возможно, обусловлен ролью L-аргинина и L-цитрулина как потенциального субстрата для eNOS, увеличивающего производство NO. Но точный механизм, с помощью которого эти вещества оказывают свое действие, до конца не изучен. [36, 37].

Таким образом, исходя из данных литературы, можно предположить, что комбинированный клинический подход, включающий традиционные физиологические параметры вместе с генетическим анализом, будет более информативным при установлении профиля восприимчивости к такому многофакторному состоянию, как первичная артериальная гипертензия. Мы считаем, что дальнейшие исследования веществ, которые могут влиять на экспрессию, активность eNOS, и изучение патогенеза заболеваний, связанных с eNOS, является перспективным направлением в борьбе с артериальной гипертензией.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Михно В.А. – 70% (разработка концепции, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, написание текста статьи).

Богомолова И.К. – 30% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция [диссертация ... док. мед. наук]. Новосибирская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2004.
2. Veresh Z., Racz A., Lotz G., Koller A. ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension*. 2008. 52(5). 960-966. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116731.
3. Ding J., Yu M., Jiang J., Luo Y., Zhang Q., Wang S., Yang F., Wang A., Wang L., Zhuang M., Wu S., Zhang Q., Xia Y., Lu D. Angiotensin II Decreases Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation *via* ATR Nox/ROS/PP2A Pathway. *Front Physiol*. 2020 Sep 11. a566410. DOI 10.3389/fphys.2020.566410.
4. Гзогян М.Н. Влияние длительных контролируемых велотренировок с α_1 -, β_1 -, β_2 -адренблокадой и ингибцией АПФ на регресс сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда [диссертация ... канд. мед. наук]. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН. 2005.
5. Лермонтова Н.Ю. Клиническая и прогностическая ценность показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией [диссертация ... канд. мед. наук]. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН. 2005.
6. Попова А.А. Ранние маркёры дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией [диссертация ... канд. мед. наук]. Новосибирская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2004.
7. Zhuo J.L., Mendelsohn F.A., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*. 2002 Feb. 39(2). 634-638. DOI 10.1161/hy0202.103417.
8. Garcia V., Sessa W.C. Endothelial NOS: perspective and recent developments. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan. 176(2). 189-196. DOI 10.1111/bph.14522.
9. Daiber A., Xia N., Steven S., Oelze M., Hanf A., Kröller-Schön S., Münzel T., Li H. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan. 20(1). 187. DOI 10.3390/ijms20010187.
10. Farah C., Michel L.Y.M., Balligand J.L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018 May. 15(5). 292-316. DOI 10.1038/nrcardio.2017.224.
11. Suvorova T., Metry S., Pick S., Kojda G. Alterations in endothelial nitric oxide synthase activity and their relevance to blood pressure. *Biochem Pharmacol*. 2022 Nov. 205. 115256. DOI 10.1016/j.bcp.2022.115256.
12. Pautz A., Li H., Kleinert H. Regulation of NOS expression in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Apr. 26(5). 85-101. DOI 10.52586/4926.
13. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*. 2001 Aug. 357(3). 593-615. DOI 10.1042/0264-6021:3570593.
14. Kourosch-Arami M., Hosseini N., Mohsenzadegan M., Komaki A., Joghataei M.T. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase. *Rev Neurosci*. 2020 Aug. 31(6). 617-636. DOI 10.1515/revneuro-2019-0111.
15. Tran N., Garcia T., Aniq M., Ali S., Ally A., Nauli S.M. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res*. 2022. 15(2). 153-177. DOI 10.34297/AJBSR.2022.15.002087.

16. Ally A., Powell I., Ally M.M., Chaitoff K., Nauli S.M. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide*. 2020 Sep. 102. 52-73. DOI 10.1016/j.niox.2020.06.004.
17. Zhang T., Guo D., Zheng W., Dai Q. Effects of S1PR2 antagonist on blood pressure and angiogenesis imbalance in preeclampsia rats. *Mol Med Rep*. 2021 Jun. 23(6). 456. DOI 10.3892/mmr.2021.12095.
18. Eid S.A., Hinder L.M., Zhang H., Eksi R., Nair V., Eddy S., Eichinger F., Park M., Saha J., Berthier C.C., Jagadish H.V., Guan Y., Pennathur S., Hur J., Kretzler M., Feldman E.L., Brosius F.C. Gene expression profiles of diabetic kidney disease and neuropathy in eNOS knockout mice: Predictors of pathology and RAS blockade effects. *FASEB J*. 2021 May. 35(5). e21467. DOI 10.1096/fj.202002387R.
19. Ninchoji T., Love D.T., Smith R.O., Hedlund M., Vestweber D., Sessa W.C., Claesson-Welsh L. eNOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin. *Elife*. 2021 Apr. 10. e64944. DOI 10.7554/eLife.64944.
20. García-Martín E., Navarro-Muñoz S., Rodríguez C., Serrador M., Alonso-Navarro H., Calleja M., Turpín-Fenoll L., Recio-Bermejo M., García-Ruiz R., Millán-Pascual J., Navacerrada F., Plaza-Nieto J.F., García-Albea E., Agúndez J.A.G., Jiménez-Jiménez F.J. Association between endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 and the risk for migraine. *Pharmacogenomics J*. 2020 Jun. 20(3). 426-432. DOI 10.1038/s41397-019-0133-x.
21. Modena M., Vecoli C., Caselli C., Todiere G., Poddighe R., Valente S., Bandini F., Natali A., Ghiadoni L., Clerico A., Vittorini S., Botto N., Andreassi M.G., Emdin M., Neglia D. Association of eNOS Glu298Asp polymorphism with cardiometabolic risk and inducible myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2022. 43(2). DOI 10.1093/eurheartj/ehac544.1112.
22. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021. 398(10304). 957-980. DOI 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
23. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazooq Z.I., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022. 145(8). 153-639. DOI 10.1161/CIR.0000000000001052.
24. Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000 - 2021 гг. Федеральная служба государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.
25. Śladowska-Kozłowska J., Litwin M., Niemirska A., Wierzbicka A., Roszczyńko M., Szperl M. Associations of the eNOS G894T gene polymorphism with target organ damage in children with newly diagnosed primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec. 30(12). 2189-2197. DOI 10.1007/s00467-015-3164-9.
26. Nassereddine S., Hassani Idrissi H., Habbal R., Abouelfath R., Korch F., Haraka M., Karkar A., Nadifi S. The polymorphism G894 T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet*. 2018 Jul. 19(1). 127. DOI 10.1186/s12881-018-0638-1.
27. Abbasi H., Dastgheib S.A., Hadadan A., Karimi-Zarchi M., Javaheri A., Meibodi B., Zambagh L., Tabatabaei R.S., Neamatzadeh H. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase 894G > T Polymorphism with Preeclampsia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis based on 35 Studies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021 Oct. 40(5). 455-470. DOI 10.1080/15513815.2019.1710880.
28. Inácio A., Aguiar L., Bicho M., Freitas J., Faustino P., Matos A., Menezes Falcão L. Interplay between glycemia and the genetics of eNOS and ACE for the susceptibility to the onset and development of hypertension on the Portuguese population. *Gene Reports*. 2021. 22(1-2). DOI 10.1016/j.genrep.2020.100975.

29. Shi J., Liu S., Guo Y., Liu S., Xu J., Pan L., Hu Y., Liu Y., Cheng Y. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Aug. 21(1). 385. DOI 10.1186/s12872-021-02192-2.
30. Xu X., Ye W., Chen H., Liu M., Jiang W., Fang Z. Association of endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b gene polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research.* 2021. 49(3). 1–14. DOI 10.1177/0300060520979230.
31. Jiang S., Yang G., Zhou S., Zhang X., Peng C., Lu Q. Bisphenol A, S, and F exposure, ESR1/2, CAT, and eNOS genetic polymorphisms, and the risk of hypertension. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Aug. 224:112684. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112684.
32. Chenou F., Albuquerque D.M., Leonardo D.P., Domingos I.F., Bezerra M.A.C., Araújo A.S., Blotta M.H.S.L., Costa F.F., Sonati M.F., Paula E.V., Santos M.N.N.. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene Polymorphisms and Markers of Hemolysis, Inflammation and Endothelial Dysfunction in Brazilian Sickle Cell Anemia Patients. *Biochem Genet.* 2020 Aug, 58(4). 580-594. DOI 10.1007/s10528-020-09959-w.
33. Chen J., Shi M., Wang N., Yi P., Sun L., Meng Q. TSH inhibits eNOS expression in HMEC-1 cells through the TSHR/PI3K/AKT signaling pathway. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019 Nov. 80(5-6). 273-279. DOI 10.1016/j.ando.2019.06.007.
34. Couto G.K., Paula S.M., Gomes-Santos I.L., Negrão C.E., Rossoni L.V. Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018 Apr. 314(4). H878-H887. DOI 10.1152/ajpheart.00624.2017.
35. Marino F., Scalise M., Cianflone E., Salerno L., Cappetta D., Salerno N., De Angelis A., Torella D., Urbanek K.. Physical Exercise and Cardiac Repair: The Potential Role of Nitric Oxide in Boosting Stem Cell Regenerative Biology. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jun. 10(7). 1002. DOI 10.3390/antiox10071002.
36. Khalaf D., Krüger M., Wehland M., Infanger M., Grimm D. The Effects of Oral l-Arginine and l-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients.* 2019 Jul. 11(7). 1679. DOI 10.3390/nu11071679.
37. Barkhidarian B., Khorshidi M., Shab-Bidar S., Hashemi B. Effects of L-citrulline supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed.* 2019 Jan-Feb. 9(1). 10-20.

References:

1. Vas'kina E.A. Arterial hypertension: oxidative stress and endothelial dysfunction [dissertation]. Novosibirsk. Novosibirsk State Medical University. 2004. in Russian.
2. Veresh Z., Racz A., Lotz G., Koller A. ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension.* 2008. 52(5). 960-966. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116731.
3. Ding J., Yu M., Jiang J., Luo Y., Zhang Q., Wang S., Yang F., Wang A., Wang L., Zhuang M., Wu S., Zhang Q., Xia Y., Lu D. Angiotensin II Decreases Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation *via* ATR Nox/ROS/PP2A Pathway. *Front Physiol.* 2020 Sep 11. a566410. DOI 10.3389/fphys.2020.566410.
4. Gzogjan M.N. The effect of long-term controlled cycling with α 1-, β 1-, β 2-adrenoblockade and ACE inhibition on the regression of heart failure and endothelial dysfunction in patients with myocardial infarction [dissertation]. Tomsk NRMC Cardiology research institute. 2005. in Russian.
5. Lermontova N.Ju. Clinical and prognostic value of indicators of endothelial dysfunction and aggregation of platelets in patients with acute ischemic disease of heart [dissertation]. Tomsk NRMC Cardiology research institute. 2005. in Russian.
6. Popova A.A. Early markers of endothelial dysfunction in young people with arterial hypertension [dissertation]. Novosibirsk. Novosibirsk State Medical University. 2004. in Russian.

7. Zhuo J.L., Mendelsohn F.A., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*. 2002 Feb. 39(2). 634-638. DOI 10.1161/hy0202.103417.
8. Garcia V., Sessa W.C. Endothelial NOS: perspective and recent developments. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan. 176(2). 189-196. DOI 10.1111/bph.14522.
9. Daiber A., Xia N., Steven S., Oelze M., Hanf A., Kröller-Schön S., Münzel T., Li H. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan. 20(1). 187. DOI 10.3390/ijms20010187.
10. Farah C., Michel L.Y.M., Balligand J.L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018 May. 15(5). 292-316. DOI 10.1038/nrcardio.2017.224.
11. Suvorava T., Metry S., Pick S., Kojda G. Alterations in endothelial nitric oxide synthase activity and their relevance to blood pressure. *Biochem Pharmacol*. 2022 Nov. 205. 115256. DOI 10.1016/j.bcp.2022.115256.
12. Pautz A., Li H., Kleinert H. Regulation of NOS expression in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Apr. 26(5). 85-101. DOI 10.52586/4926.
13. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*. 2001 Aug. 357(3). 593-615. DOI 10.1042/0264-6021:3570593.
14. Kourosch-Arami M., Hosseini N., Mohsenzadegan M., Komaki A., Joghataei M.T. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase. *Rev Neurosci*. 2020 Aug. 31(6). 617-636. DOI 10.1515/revneuro-2019-0111.
15. Tran N., Garcia T., Aniq M., Ali S., Ally A., Nauli S.M. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res*. 2022. 15(2). 153-177. DOI 10.34297/AJBSR.2022.15.002087.
16. Ally A., Powell I., Ally M.M., Chaitoff K., Nauli S.M. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide*. 2020 Sep. 102. 52-73. DOI 10.1016/j.niox.2020.06.004.
17. Zhang T., Guo D., Zheng W., Dai Q. Effects of S1PR2 antagonist on blood pressure and angiogenesis imbalance in preeclampsia rats. *Mol Med Rep*. 2021 Jun. 23(6). 456. DOI 10.3892/mmr.2021.12095.
18. Eid S.A., Hinder L.M., Zhang H., Eksi R., Nair V., Eddy S., Eichinger F., Park M., Saha J., Berthier C.C., Jagadish H.V., Guan Y., Pennathur S., Hur J., Kretzler M., Feldman E.L., Brosius F.C. Gene expression profiles of diabetic kidney disease and neuropathy in eNOS knockout mice: Predictors of pathology and RAS blockade effects. *FASEB J*. 2021 May. 35(5). e21467. DOI 10.1096/fj.202002387R.
19. Ninchoji T., Love D.T., Smith R.O., Hedlund M., Vestweber D., Sessa W.C., Claesson-Welsh L. eNOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin. *Elife*. 2021 Apr. 10. e64944. DOI 10.7554/eLife.64944.
20. García-Martín E., Navarro-Muñoz S., Rodríguez C., Serrador M., Alonso-Navarro H., Calleja M., Turpín-Fenoll L., Recio-Bermejo M., García-Ruiz R., Millán-Pascual J., Navacerrada F., Plaza-Nieto J.F., García-Albea E., Agúndez J.A.G., Jiménez-Jiménez F.J. Association between endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 and the risk for migraine. *Pharmacogenomics J*. 2020 Jun. 20(3). 426-432. DOI 10.1038/s41397-019-0133-x.
21. Modena M., Vecoli C., Caselli C., Todiere G., Poddighe R., Valente S., Bandini F., Natali A., Ghiadoni L., Clerico A., Vittorini S., Botto N., Andreassi M.G., Emdin M., Neglia D. Association of eNOS Glu298Asp polymorphism with cardiometabolic risk and inducible myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2022. 43(2). DOI 10.1093/eurheartj/ehac544.1112.
22. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021. 398(10304). 957-980. DOI 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

23. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022. 145(8). 153-639. DOI 10.1161/CIR.0000000000001052.
24. Morbidity of the population by the main classes of diseases in 2000-2021. The Federal State Statistics Service of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation. Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. in Russian.
25. Śladowska-Kozłowska J., Litwin M., Niemirska A., Wierzbicka A., Roszczyńko M., Szperl M. Associations of the eNOS G894T gene polymorphism with target organ damage in children with newly diagnosed primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec. 30(12). 2189-2197. DOI 10.1007/s00467-015-3164-9.
26. Nassereddine S., Hassani Idrissi H., Habbal R., Abouelfath R., Korch F., Haraka M., Karkar A., Nadifi S. The polymorphism G894 T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet*. 2018 Jul. 19(1). 127. DOI 10.1186/s12881-018-0638-1.
27. Abbasi H., Dastgheib S.A., Hadadan A., Karimi-Zarchi M., Javaheri A., Meibodi B., Zandbagh L., Tabatabaei R.S., Neamatzadeh H. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase 894G > T Polymorphism with Preeclampsia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis based on 35 Studies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021 Oct. 40(5). 455-470. DOI 10.1080/15513815.2019.1710880.
28. Inácio A., Aguiar L., Bicho M., Freitas J., Faustino P., Matos A., Menezes Falcão L. Interplay between glycemia and the genetics of eNOS and ACE for the susceptibility to the onset and development of hypertension on the Portuguese population. *Gene Reports*. 2021. 22(1–2). DOI 10.1016/j.genrep.2020.100975.
29. Shi J., Liu S., Guo Y., Liu S., Xu J., Pan L., Hu Y., Liu Y., Cheng Y. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Aug. 21(1). 385. DOI 10.1186/s12872-021-02192-2.
30. Xu X., Ye W., Chen H., Liu M., Jiang W., Fang Z. Association of endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b gene polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2021. 49(3). 1–14. DOI 10.1177/0300060520979230.
31. Jiang S., Yang G., Zhou S., Zhang X., Peng C., Lu Q. Bisphenol A, S, and F exposure, ESR1/2, CAT, and eNOS genetic polymorphisms, and the risk of hypertension. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Aug. 224:112684. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112684.
32. Chenou F., Albuquerque D.M., Leonardo D.P., Domingos I.F., Bezerra M.A.C., Araújo A.S., Blotta M.H.S.L., Costa F.F., Sonati M.F., Paula E.V., Santos M.N.N.. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene Polymorphisms and Markers of Hemolysis, Inflammation and Endothelial Dysfunction in Brazilian Sickle Cell Anemia Patients. *Biochem Genet*. 2020 Aug, 58(4). 580-594. DOI 10.1007/s10528-020-09959-w.
33. Chen J., Shi M., Wang N., Yi P., Sun L., Meng Q. TSH inhibits eNOS expression in HMEC-1 cells through the TSHR/PI3K/AKT signaling pathway. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019 Nov. 80(5-6). 273-279. DOI 10.1016/j.ando.2019.06.007.
34. Couto G.K., Paula S.M., Gomes-Santos I.L., Negrão C.E., Rossoni L.V. Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Apr. 314(4). H878-H887. DOI 10.1152/ajpheart.00624.2017.
35. Marino F., Scalise M., Cianflone E., Salerno L., Cappetta D., Salerno N., De Angelis A., Torella D., Urbanek K.. Physical Exercise and Cardiac Repair: The Potential Role of Nitric Oxide in Boosting Stem Cell Regenerative Biology. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jun. 10(7). 1002. DOI 10.3390/antiox10071002.
36. Khalaf D., Krüger M., Wehland M., Infanger M., Grimm D. The Effects of Oral L-Arginine and L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients*. 2019 Jul. 11(7). 1679. DOI 10.3390/nu11071679.
37. Barkhidarian B., Khorshidi M., Shab-Bidar S., Hashemi B. Effects of L-citrulline supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed*. 2019 Jan-Feb. 9(1). 10-20.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2023_1_173

УДК 618.31

¹Иозефсон С.А., ¹Белокриницкая Т.Е., ²Гольгин Е.В., ²Плоткин И.Б.,
²Куклин С.И., ²Каргина Д.С., ²Шальнёва Е.В., ¹Галеева А.И.

ЭКТОПИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В РУБЦЕ НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

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

² Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 672038, к. Чита, ул. Коханского, 7

Резюме. Беременность в рубце на матке является редким вариантом эктопической беременности и существенно повышает риск осложнений у матери и плодовых потерь. В обзоре литературы представлены современные данные о распространении, этиологии, патогенезе, а также об основных методах лечения беременности в рубце на матке после кесарева сечения. Представлено описание клинического наблюдения беременности в рубце на матке с благоприятным исходом для репродуктивной функции женщины. Описаны сложности диагностики и хирургическая тактика ведения пациентки. Данное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость индивидуального подхода к оценке маточной беременности ранних сроков у пациенток с кесаревым сечением в анамнезе. Своевременная диагностика беременности в рубце является залогом успешного выполнения органосохраняющей операции.

Ключевые слова: беременность в рубце, диагностика, оперативное лечение

¹Iozefson S.A., ¹Belokrinitskaya T.E., ²Golygin E.V., ²Plotkin I.B.,

²Kuklin S.I., ²Kargina D.S., ²Shal'nyova E.V., ¹Galeeva A.I.

ECTOPIC PREGNANCY IN PREVIOUS CESAREAN SCAR

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

² Region Clinical Hospital, 7 Kokhanskogo str., Chita, Russia, 672038

Abstract: Cesarean scar pregnancy is a rare type of ectopic pregnancy which associated with high risk of maternal complication. The review included modern data on prevalence, etiology, pathogenesis and treatment of cesarean scar pregnancy. The paper describes a clinical case of cesarean scar pregnancy with a favorable outcome for the reproductive function of patient. The diagnostic difficulties and surgical tactics of the patient's management are described. An individual approach is needed to assess early uterine pregnancy in patients with a history of cesarean section. Timely diagnosis of pregnancy in the scar is the key to successful organ-preserving surgery.

Key words: cesarean scar pregnancy, diagnostic, surgical treatment

Современное акушерство характеризуется высокой частотой кесарева сечения. Так, если в 2000 г. удельный вес абдоминальных родов был 19,1%, то в 2020 г он составил 30,1% [1]. Увеличение числа женщин с оперированной маткой породило новую проблему – беременность в рубце после кесарева сечения, которая рассматривается как вариант эктопической беременности [2].

В зарубежной литературе данная патология описывается как «cesarian scar pregnancy» (беременность в рубце на матке после кесарева сечения), «ectopic pregnancy in previous cesarean scar» (внематочная беременность в рубце после кесарева сечения), частота которой варьирует в пределах 1:1800/1:2200 по отношению к общему количеству беременностей [2].

Первые упоминания о беременности в рубце на матке (БРМ) после кесарева сечения относятся к 1978 г. [3]. Выделяют два типа данной патологии в зависимости от глубины

имплантации –1-й тип – с прогрессирующим в сторону полости матки течением; 2-й тип – с расположением плодного яйца в проекции истмочеле и истончением миометрия передней стенки матки [4]. На ранних сроках плодное яйцо при БРМ полностью окружено миометрием и фиброзной тканью рубца и совершенно не контактирует с эндометрием полости матки [5].

Ряд авторов отмечают в качестве существенных факторов риска БРМ любые внутриматочные операции, которые могут расслаивать ткань рубца на матке и увеличивать его площадь (ручное обследование полости матки, кюретаж, гистероскопия, миомэктомия, метропластика) [6]. R. Maumon и соавт. (2004) отметили более частое формирование БРМ, если предшествующее КС было выполнено по поводу тазового предлежания плода [7].

Существует мнение, что риск возникновения беременности в рубце на матке зависит от состояния нижнего сегмента матки в момент проведения кесарева сечения. Значительная толщина стенки матки в месте проведения гистеротомии, которая бывает при неразвёрнутом нижнем сегменте, при тазовом предлежании, не позволяет выполнить качественное восстановление стенки матки однорядным швом, поскольку при этом методе ушивания, по сравнению с классическим двухрядным, наблюдается худшее сопоставление и заживление тканей и возникают условия для формирования «ниши», в которой в последующем возможна имплантация бластоцисты и развитие плодного яйца [8].

Средний возраст женщин с БРМ, по данным зарубежной литературы, составляет $34,1 \pm 6,4$ года [9]. Время, прошедшее от предыдущего кесарева сечения до зачатия, в случае возникновения БРМ не имеет существенного значения [5, 10]. По данным W. Weimin (2002), интервал между операцией кесарева сечения и зачатием беременностью в рубце варьировал от 6 месяцев до 12 лет [10]. Описаны случаи возникновения БРМ даже после одного предшествующего КС [11].

Проблемы, связанные с внутубарными эктопическими беременностями, заключаются в трудности диагностики и развитии опасных для жизни пациентки последствий – массивных кровотечений, разрывов матки.

Нередко БРМ проходит под различными диагнозами: разрыв матки во время беременности, плотное прикрепление и истинное приращение плаценты, массивное кровотечение после кюретажа по поводу самопроизвольного аборта. Возможно, что в части случаев БРМ ошибочно принимается за перфорацию матки во время проведения внутриматочных манипуляций по поводу раннего выкидыша, при выполнении инструментального прерывания беременности [12].

Клиническое течение неосложненной БРМ в подавляющем большинстве случаев протекает однотипно. F. Qi и соавт. (2015), отмечают, что 38,6% пациенток обращаются с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, 24,6% отмечают боли в животе, 36,8% жалоб не предъявляют [13].

Примерно в 60–70% случаев при БРМ трофобласт находится в месте перехода эндометрия в миометрий. Существует мнение, что в случаях БРМ при прогрессировании беременности формируется предлежание и плотное прикрепление или истинное приращение плаценты.

Около 30% случаев БРМ прерываются в первом и втором триместре гестации. При прогрессировании беременности диагностируются предлежание плаценты, плотное прикрепление (placenta accreta) или истинное приращение плаценты (placenta increta). Если рост плодного яйца происходит в сторону мочевого пузыря и брюшной полости, то это, как правило, приводит к гистопатическому разрыву матки [14].

Перечень современных методов диагностики БРМ включает в себя трансвагинальную эхографию, доплерометрию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и определение уровня β -хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) [15]. M.A. Rotas и соавт. (2006) отмечают, что метод трансвагинальной эхографии в диагностике БРМ оказался наиболее эффективным, с чувствительностью 84,6% (95% доверительный интервал 0,763–0,905). При этом средний гестационный срок на момент выявления БРМ составлял $7,5 \pm 2,5$ недели [16]. Эхографические критерии внематочной беременности в рубце после кесарева, описанные E. Moschos (2014),

включают: отсутствие плодного яйца в матке, пустой цервикальный канал, плодное яйцо в передней части нижнего сегмента матки на предполагаемом месте послеоперационного рубца, уменьшение или отсутствие миометрия между плодным яйцом и мочевым пузырём [17].

Эффективное органосохраняющее лечение, позволяющее в последующем реализовать репродуктивную функцию, возможно при своевременной диагностике заболевания на ранних сроках гестации [18]. Арсенал лечебных тактик при БРМ включает в себя гистерэктомию [4, 19], применение метотрексата [20], кюретаж [21], вакуум-аспирацию эктопической беременности в рубце [22], эмболизацию маточных артерий [23], гистерорезектоскопию [24], лапароскопию [25].

Осложнения различных методов лечения при БРМ возникают в 44,1% случаев. Наименьшее число осложнений отмечено при локальных инъекциях метотрексата под ультразвуковым контролем и гистерорезектоскопическом удалении БРМ. Выскабливание полости матки или удаление кюреткой плодного яйца из необычного плодместилища при БРМ в 76,1% случаев приводит к возникновению угрожающих жизни состояний, связанных с разрывом матки и массивным кровотечением [18].

В последние годы появились публикации успешного применения комбинации таких оперативных методов лечения, как лапароскопия, гистероскопия и эмболизация маточных артерий в лечении БРМ [24]. Эта методика позволяет безопасно и тщательно удалить эктопическую беременность и восстановить дефект миометрия, а также свести к минимуму повреждение мочевого пузыря и снизить уровень послеоперационных осложнений [24].

В случаях своевременной диагностики БРМ до возникновения осложнений (кровотечение, разрыв), консервативный вариант лечения заключается в прерывании данной беременности. Второй этап лечения – хирургический, который предполагает иссечение патологически измененного рубца и последующее восстановление целостности стенки матки [20]. Для выполнения органосохраняющей операции большое значение имеет своевременная диагностика беременности в рубце на матке.

Приводим описание клинического случая редкой формы внематочной беременности – беременности в рубце после кесарева сечения.

Пациентка N, 36 лет, переведена из городского гинекологического стационара (учреждение 2-го уровня) в гинекологическое отделение многопрофильной краевой клинической больницы (учреждение 3-го уровня) 12.12.2022 г. с диагнозом: Неразвивающаяся беременность на сроке 7-8 недель шеечно-перешеечной локализации. ОАА. Рубец на матке. Хронический эндометрит, ремиссия. 06.12.2022 г. проведено медикаментозное прерывание нежеланной беременности (мифепристон 200 мг+мизопростол 800 мкг). 11.12.2022 г. по поводу возникшего обильного маточного кровотечения произведено инструментальное выскабливание полости матки, однако достичь контроля за гемостазом не удалось. Кровянистые выделения в умеренном количестве продолжались. По данным УЗИ от 12.12.2022 г. – в проекции перешейка матки обнаружено гипозоженное включение до 20 мм с регистрируемым кровотоком, в области левого яичника – гипозоженное образование с кровотоком размерами 50 мм. За маткой определяется жидкость.

При поступлении в медицинскую организацию 3 уровня пациентка предъявляла жалобы на тянущие боли внизу живота, умеренные кровянистые выделения. Сведения анамнеза: менструации с 14 лет, регулярные, по 3-4 дня, через 28 дней. Последняя менструация – с 08 по 11 ноября 2022 г. В браке состоит, в анамнезе 4 беременности: 2013 г. – срочные роды (кесарево сечение по поводу вторичной родовой слабости), в 2016 г. – хирургический аборт на сроке 8 недель, в 2017 г. – самопроизвольный выкидыш на сроке 6-7 недель, в 2017 г. – левосторонняя трубная беременность, прервавшаяся по типу аборта, лапаротомия по Пфанненштилю, тубэктомия слева. Метод контрацепции – coitus interruptus. Соматические заболевания отрицает. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, слизистые бледно розового цвета. Пульс 90 в 1 мин., ритмичный, удовлетворительного напряжения и наполнения, АД 115/60 и 110/70 мм рт. ст. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, болезненный в нижних отделах, отмечается

положительный симптом раздражения брюшины (симптом Щёткина-Блюмберга) в нижних отделах живота, больше слева. Перкуторно свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Перистальтика активная. Ампула прямой кишки свободная, слизистая подвижная, инфильтрации нет. По органам и системам без патологии, мочеиспускание свободное. Гинекологический статус: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Влагалище свободное, слизистая влагалища розовая, складчатость умеренная. Шейка матки цилиндрической формы, слегка гиперемирована, покровный эпителий не изменён, зев закрыт, выделения сукровичные незначительные. Матка в *anteversio flexio sinistro positio*, увеличена до 5-6 недель, плотная, подвижная. Слева ближе к углу матки нечётко пальпируется образование до 5 см, чувствительное при пальпации. Своды влагалища глубокие. Выделения сукровичные умеренные.

Выполнено трансвагинальное ультразвуковое сканирование (рис. 1): матка увеличена, размеры 79 x 60 x 64 мм. В проекции передней стенки в области перешейка с переходом к левому ребру матки определяется неправильной формы гипэхогенное образование размерами 51 x 32 мм неоднородной структуры за счёт анэхогенного участка неправильной формы 17 x 13 мм, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) кровотока регистрируется. Придатки без особенностей. Шейка матки 32 x 26 мм, цервикальный канал не расширен. За маткой определяется небольшое количество жидкости. Заключение: Образование перешейка матки слева (внематочная беременность в области перешейка?).

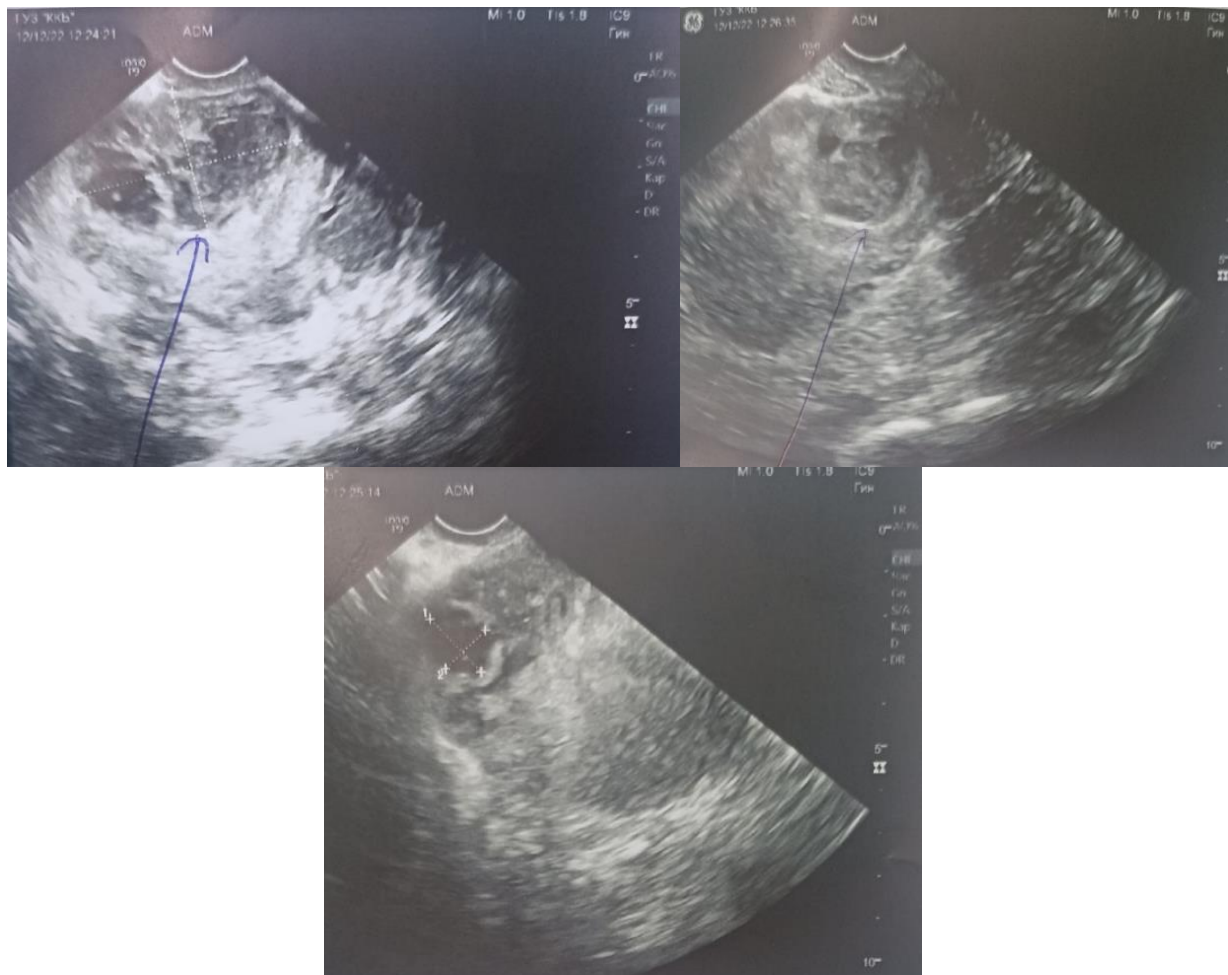


Рис. 1. Трансвагинальное сканирование области рубца на матке (описание в тексте).

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, в день госпитализации выполнено исследование уровня β -ХГЧ пациентки, величина которого составила 926,6 мМЕ/мл и была не в пользу нормально протекающей маточной беременности данного срока [2]. Выставлен клинический диагноз: Эктопическая беременность. ОАА. Рубец на матке.

Проведена диагностическая лапароскопия с переходом на лапаротомию по Пфанненштилю. Интраоперационно обнаружено: к париетальной брюшине передней брюшной стенки подпаян большой сальник – отсечён. В малом тазу около 100 мл серозного выпота. Матка увеличена до 6-7 недель гестации, мягковатой консистенции. Правые придатки не изменены. Слева труба отсутствует, яичник не увеличен, в спайках. Мочевой пузырь с покрывающей его *plica vesico-uterinae* подпаян к телу матки выше места типичной локализации. Спайки остро разведены. Вскрыта пузырно-маточная складка брюшины, отсепарирована книзу. По передней стенке в области рубца на матке после кесарева сечения ближе к левому ребру определяется выпухание цианотично-багрового цвета неоднородной тестоватой консистенции, размерами 35 x 45 мм (рис. 2).

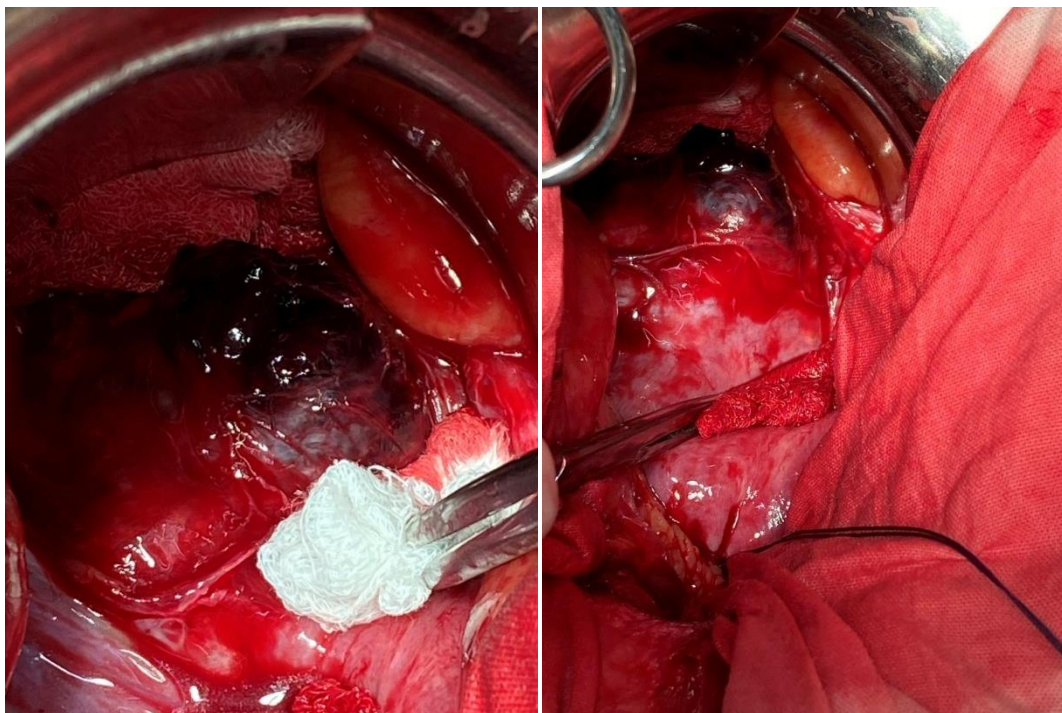


Рис. 2. Интраоперационно. По передней стенке в области рубца на матке после кесарева сечения, на уровне отхождения маточных артерий ближе к левому ребру определяется выпухание цианотично-багрового цвета неоднородной тестоватой консистенции, размерами 35 x 45 мм.

Диагноз: Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. Область рубца на матке взята на турникеты. Выполнена гистеротомия над проекцией образования. Стенка матки представлена соединительно-тканым компонентом, истончена до 1 мм, имбибирована кровью. Вскрылась полость округлой формы диаметром 40 мм, заполненная сгустками крови, тканью, по структуре сходной с хориальной. Проведена перевязка маточной артерии слева. Область рубца иссечена вместе с ложем плодного яйца, имплантировавшегося в истмоцеле, и окружающими тканями, имбибированными кровью. Рана на матке восстановлена двумя рядами отдельных швов. Перитонизация произведена пузырно-маточной складкой брюшины. Ревизия органов брюшной полости: кишечник, сальник, аппендикс – без особенностей. Брюшная полость дренирована силиконовой трубкой в левой подвздошной области. Кровопотеря составила 150 мл. Макропрепарат: иссечённые фрагменты соединительно-тканного рубца, с ложем и элементами плодного яйца. Диагноз после операции: Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. Хронический эндометрит, ремиссия. Адгезивный пельвиоперитонит.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажная трубка удалена через 24 часа. Пациентка выписана из стационара на 5-е сутки после операции. Заживление раны первичным натяжением. Уровень β -ХГЧ в день выписки составил 274,2 мМЕ/мл.

В протоколе прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала выставлен патоморфологический диагноз: Истинное вращение плаценты (placenta increta) в области рубца на фоне атрофии эндометрия (код по МКБ – О43.2 О34.2). В присланном материале гистологически обнаружена ткань миометрия с массивными разрастаниями грубоволокнистой соединительной ткани. Эндометрий с участками выраженной атрофии, наличием глубоких бухт, выдающихся в сторону мышечного слоя с инвазией трофобласта, расслоением и разрушением мышечных и соединительнотканых волокон миометрия. Здесь же располагаются ворсины хориона, частью некротизированные, замурованные в фибрин.

Заключение. Описанный случай демонстрирует сложность диагностического поиска при такой редкой патологии, как беременность в рубце на матке после кесарева сечения, ввиду отсутствия настороженности у практических врачей. При несвоевременной дифференциальной диагностике данной формы эктопической беременности с обычной беременностью маточной локализации и последующем применении фармакологических или хирургических (дилатация, кюретаж, вакуум-аспирация) методов её завершения возникает риск тяжелых осложнений для матери (массивное кровотечение, разрыв матки) и утраты репродуктивного органа по жизненным показаниям.

Вопрос о предпочтительном методе хирургического вмешательства при внематочной беременности в рубце после кесарева сечения остаётся открытым: лапароскопия или традиционное чревосечение. Исходить надо из того, что цель хирургического вмешательства – не только удаление плодного яйца, но и восстановление нормальной анатомии и условий для формирования полноценного рубца на матке для последующих беременностей. Как известно, применение высоких энергий (лапароскопия) с ожогом тканей ведёт к последующей несостоятельности рубца на матке, потому применение лапаротомного доступа является предпочтительнее [8].

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Иозефсон С.А. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, анализ литературы по теме исследования,).

Белокриницкая Т.Е. – 30%, (разработка концепции и дизайна исследования анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гольгин Е.В., Плоткин И.Б., Куклин С.И., Карина Д.С., Шальнёва Е.В., Галеева А.И. – 30% (курация и оперативное лечение пациентки).

Список литературы:

1. Шмаков Р.Г., Мартиросян С.В., Михайлов А.В., Пырегов А.В., Фаткуллин И.Ф., Шифман Е.М., Адамян Л.В., Артымук Н.В., Баев О.Р., Баранов И.И., Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф., Белокриницкая Т.Е., Вагущенко У.А., Долгушина Н.В., Заболотских И.Б., Кинжалова С.В., Климов В.А. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации, утвержденные РОАГ и МЗ РФ. ID:639. Москва, 2021. 106 с.
2. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Козаченко А.В., Проценко Д.Н., Пырегов А.В., Рогачевский О.А., Смольнова Т.Ю., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М., Куликов А.В., Овезов А.М., Щукина Н.А., Тоноян Н.М. Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации, утвержденные РОАГ и МЗ РФ. ID:642. Москва, 2021. 60 с.
3. Larsen J.V., Solomon M.H. Pregnancy in the uterine scar sacculus is an unusual case of postpartum bleeding. The report of the case. S Afr Med J. 1978. 53. 142-143.

4. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Чечнева М.А., Пучкова Н.В. Беременность в рубце после кесарева сечения: возможности хирургической коррекции. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. 20 (6). 65-70.
5. Ash A., Smith A., Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. BJOG. 2007. 114(3). 253-63.
6. Ouyang Y., Li X., Yi Y., Gong F., Lin G., Lu G. First-trimester diagnosis and management of Cesarean scar pregnancies after in vitro fertilization-embryo transfer: a retrospective clinical analysis of 12 cases. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. 13. 126.
7. Maymon R., Halperin R., Mendlovic S., Schneider D., Vaknin Z., Herman A., Pansky M. Ectopic pregnancies in Caesarean section scars: the 8 years experience of one medical centre. *Hum. Reprod.* 2004. 19(2). 278-84.
8. Сидоров А.Е., Сидоров Е.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. *Здравоохранение Чувашии.* 2014. 3(39). 49-56.
9. Tsai S.W., Huang K.H., Ou Y.C., Hsu T.Y., Wang C.B., Chang M.S. Li K.H., Kung F.T. Low-lying-implantation ectopic pregnancy: a cluster of cesarean scar, cervico-isthmus, and cervical ectopic pregnancies in the first trimester. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2013. 52(4). 505-11.
10. Weimin W., Wenqing L. Effect of early pregnancy on a previous lower segment cesarean section scar. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002. 77(3). 201-7.
11. Sadeghi H., Rutherford T., Rackow B.W., Campbell K.H., Duzyj C.M., Guess M.K., Kodaman P.H., Norwitz E.R. Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2010 Feb. 27(2). 111-20.
12. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Рубина Е.В. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016. 15 (5). 67-72.
13. Qi F., Zhou W., Wang M.F., Chai Z.Y., Zheng L.Z. Uterine artery embolization with and without local methotrexate infusion for the treatment of cesarean scar pregnancy. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2015. 54(4). 376-80.
14. Gao L., Huang Z., Zhang X., Zhou N., Huang X., Wang X. Reproductive outcomes following cesarean scar pregnancy – a case series and review of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016. 200. 102-7.
15. Chiang A.J., La V., Chou C.P., Wang P.H., Yu K.J. Ectopic pregnancy in a cesarean section scar. *Fertil. Steril.* 2011. 95(7). 2388-9.
16. Rotas M.A., Haberman S., Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet. Gynecol.* 2006. 107(6). 1373-81.
17. Moschos E., Wells C.E., Twickler D.M. Biometric sonographic findings of abnormally adherent trophoblastic implantations on cesarean delivery scars. *J. Ultrasound Med.* 2014. 33(3). 475-481.
18. Цхай В.Б., Яметов П.К., Вергунов Н.А. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения, современное состояние проблемы, диагностика, клиника, врачебная тактика. *Акушерство и гинекология.* 2017. 3. 5-10.
19. Kanat-Pektas M., Bodur S., Dundar O., Bakır V.L. Systematic review: What is the best first-line approach for cesarean section ectopic pregnancy? *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2016. 55(2). 263-9.
20. Muraji M., Mabuchi S., Hisamoto K., Muranishi M., Kanagawa T., Nishio Y. et al. Cesarean scar pregnancies successfully treated with methotrexate. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009. 88(6). 720-3.
21. Bayoglu T.Y., Mete U.U., Balik G., Ustuner I., Kir S.F., Güvendağ G.E.S. Management of cesarean scar pregnancy with suction curettage: a report of four cases and review of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. 289(6). 1171-5.
22. Jurkovic D., Knez J., Appiah A., Farahani L., Mavrellos D., Ross J.A. Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. 47(4). 511-7.
23. Wu X., Zhang X., Zhu J., Di W. Cesarean scar pregnancy: comparative efficacy and safety of treatment by uterine artery chemo embolization and systemic methotrexate injection. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. 161(1). 75-9.

24. He Y., Wu X., Zhu Q., Wu X., Feng L., Wu X., Zhao A., Di W. Combined laparoscopy and hysteroscopy vs. uterine curettage in the uterine artery embolization-based management of cesarean scar pregnancy: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2014 Sep 24. 14. 116.
25. Api M., Boza A., Gorgen H., Api O. Should cesarean scar defect be treated laparoscopically? A case report and review of the literature. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015.; 22(7). 1145-52.

References:

1. Shmakov R.G., Martirosian S.V., Mikhailov A.V., Pyregov A.V., Fatkullin I.F., Shifman E.M., Adamian L.V., Artymuk N.V., Baev O.R., Baranov I.I., Bashmakova N.V., Bezhenar V.F., Belokrinitskaya T.E., Vagushchenko U.A., Dolgushina N.V., Zabolotskikh I.B., Kinzhalova S.V., Klimov V.A. Single-child labor, delivery by caesarean section. Clinical recommendations approved by the ROAG and the Ministry of Health of the Russian Federation. ID:639. Moscow, 2021. 106 p. in Russian
2. Adamjan L.V., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Kozachenko A.V., Procenko D.N., Pyregov A.V., Rogachevskij O.A., Smol'nova T.Ju., Suturina L.V., Filippov O.S., Shifman E.M., Kulikov A.V., Ovezov A.M., Shhukina N.A., Tonojan N.M. Ectopic (ectopic) pregnancy. Clinical recommendations approved by the ROAG and the Ministry of Health of the Russian Federation. ID:642. Moscow, 2021. 60 p. in Russian
3. Larsen J.V., Solomon M.H. Pregnancy in the uterine scar sacculus is an unusual case of postpartum bleeding. *The report of the case. S Afr Med J.* 1978; 53: 142-143.
4. Buyanova S.N., Shchukina N.A., Chechneva M.A., Puchkova N.V. Pregnancy in the scar after cesarean section: the possibility of surgical correction. 2020;20 (6): 65-70. in Russian
5. Ash A., Smith A., Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG.* 2007; 114(3): 253-63.
6. Ouyang Y., Li X., Yi Y., Gong F., Lin G., Lu G. First-trimester diagnosis and management of Cesarean scar pregnancies after in vitro fertilization-embryo transfer: a retrospective clinical analysis of 12 cases. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015; 13: 126.
7. Maymon R., Halperin R., Mendlovic S., Schneider D., Vaknin Z., Herman A., Pansky M. Ectopic pregnancies in Caesarean section scars: the 8 year experience of one medical centre. *Hum. Reprod.* 2004; 19(2): 278-84.
8. Sidorov A.E., Sidorov E.S., Samoylova A.V., Gunin A.G. Pregnancy in the uterine scar after cesarean section. *Zdravoohranenie Chuvashii.* 2014; 3(39): 49-56. in Russian
9. Tsai S.W., Huang K.H., Ou Y.C., Hsu T.Y., Wang C.B., Chang M.S. Li K.H., Kung F.T. Low-lying-implantation ectopic pregnancy: a cluster of cesarean scar, cervico-isthmus, and cervical ectopic pregnancies in the first trimester. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 52(4): 505-11.
10. Weimin W., Wenqing L. Effect of early pregnancy on a previous lower segment cesarean section scar. *Int. J.Gynaecol. Obstet.* 2002;77(3): 201-7.
11. Sadeghi H., Rutherford T., Rackow B.W., Campbell K.H., Duzyj C.M., Guess M.K., Kodaman P.H., Norwitz E.R. Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2010 Feb;27(2):111-20.
12. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Rubina E.V. Cesarean scar pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016;15 (5): 67-72. in Russian
13. Qi F., Zhou W., Wang M.F., Chai Z.Y., Zheng L.Z. Uterine artery embolization with and without local methotrexate infusion for the treatment of cesarean scar pregnancy. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 54(4): 376-80.
14. Gao L., Huang Z., Zhang X., Zhou N., Huang X., Wang X. Reproductive outcomes following cesarean scar pregnancy – a case series and review of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 200: 102-7.
15. Chiang A.J., La V., Chou C.P., Wang P.H., Yu K.J. Ectopic pregnancy in a cesarean section scar. *Fertil. Steril.* 2011; 95(7): 2388-9.
16. Rotas M.A., Haberman S., Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107(6): 1373-81.

17. Moschos E., Wells C.E., Twickler D.M. Biometric sonographic findings of abnormally adherent trophoblastic implantations on cesarean delivery scars. *J. Ultrasound Med.* 2014; 33(3): 475-481.
18. Tskhay V.B., Yametov P.K., Vergunov N.A. Cesarean scar pregnancy. Current state of the problem. Diagnostics. Clinical symptoms. Medical tactics. *Akusherstvo I ginecologiya.* 2017; 3: 5-10. in Russian
19. Kanat-Pektas M., Bodur S., Dundar O., Bakır V.L. Systematic review: What is the best first-line approach for cesarean section ectopic pregnancy? *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 55(2): 263-9.
20. Muraji M., Mabuchi S., Hisamoto K., Muranishi M., Kanagawa T., Nishio Y. et al. Cesarean scar pregnancies successfully treated with methotrexate. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009;88(6): 720-3.
21. Bayoglu T.Y., Mete U.U., Balik G., Ustuner I., Kir S.F., Güvendağ G.E.S. Management of cesarean scar pregnancy with suction curettage: a report of four cases and review of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014;289(6): 1171-5.
22. Jurkovic D., Knez J., Appiah A., Farahani L., Mavrelos D., Ross J.A. Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(4): 511-7.
23. Wu X., Zhang X., Zhu J., Di W. Caesarean scar pregnancy: comparative efficacy and safety of treatment by uterine artery chemo embolization and systemic methotrexate injection. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;161(1): 75-9.
24. He Y., Wu X., Zhu Q., Wu X., Feng L., Wu X., Zhao A., Di W. Combined laparoscopy and hysteroscopy vs. uterine curettage in the uterine artery embolization-based management of cesarean scar pregnancy: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health.* 2014 Sep 24; 14:116.
25. Api M., Boza A., Gorgen H., Api O. Should cesarean scar defect be treated laparoscopically? A case report and review of the literature. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22(7): 1145-52.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_182

УДК 616.831-039.36-036.12

Ма-Ван-дэ А.Ю., Ширшов Ю.А., Белозерцев Ф.Ю.

**ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НАДЪЯДЕРНЫЙ ПАРАЛИЧ:
СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ**

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

Резюме. Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) (прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия, прогрессирующий супрануклеарный парез взора, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, относящееся к группе тау-патий. Тау-патии – группа заболеваний, для которых характерно отложение белка тау в нейронах и клетках глии, что в последствии приводит к их гибели. Существует несколько изоформ белка тау, на основании чего разработана классификация тау-патий: выделяют 3R-тау-патии (болезнь Пика), и 4R-тау-патии (ПНП, кортикобазальная дегенерация и др.), также существуют «смешанные» тау-патии (болезнь Альцгеймера). В статье описывается редкий вариант течения ПНП с кортикобазальным синдромом. Течение данного заболевания сопровождалось полиморфной неврологической симптоматикой в виде различных двигательных расстройств, глазодвигательных нарушений, расстройств эмоционально-волевой сферы.

Ключевые слова. Нейродегенеративные заболевания, тау-патии, паркинсонизм, глазодвигательные нарушения, прогрессирующий надъядерный паралич.

Ma-Van-de A. Yu., Shirshov Yu. A., Belozertsev F. Yu.

PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE.*Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogo str., Chita, 672090*

Abstract. Progressive supranuclear palsy (PNP) (progressive supranuclear ophthalmoplegia, progressive supranuclear gaze palsy, Steele-Richardson-Olszewski disease) is a progressive neurodegenerative disease of the central nervous system that belongs to the group of tauopathies. Tauopathies are a group of diseases characterized by deposits of the tau protein in neurons and glial cells, which subsequently leads to their death. There are several isoforms of the tau protein, on the basis of which a classification of tauopathies has been developed: there are 3R-tauopathies (Pick's disease), and 4R-tauopathies (PNP, corticobasal degeneration, etc.), there are also "mixed" tauopathies (Alzheimer's disease). The article describes a rare variant of the course of PNP with corticobasal syndrome. The course of this disease was accompanied by polymorphic neurological symptoms in the form of various motor disorders, oculomotor disorders, disorders of the emotional-volitional sphere.

Keywords. Neurodegenerative diseases, tauopathies, parkinsonism, oculomotor disorders, progressive supranuclear palsy.

Несмотря на то, что в период с 1897 по 1963 гг. в литературе было подробно задокументировано 22 случая заболевания ПНП, именно неврологи Д. Стил, Д. Ричардсон, совместно с патоморфологом Е. Ольшевским в 1963-1964 гг. впервые описали прогрессирующую надъядерную офтальмоплегию как отдельную нозологию [1].

Распространённость ПНП составляет 4-7 сл. на 100 000 населения и достигает 14 сл. на 100 000 у лиц старше 80 лет. Манифестация клиники приходится на возраст 55-75 лет, преобладают мужчины [2]. ПНП – это мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит генетическая предрасположенность. Доказана связь возникновения заболевания с полиморфизмом экзона 6 в тау-гене хромосомы 17. Накопление тау-протеина в ЦНС, приводит к нарушению функционирования нейронов, их дегенерации и последующему апоптозу. Нейродегенеративные изменения преимущественно затрагивают средний мозг, зубчатые ядра мозжечка, чёрную субстанцию, подкорковые ядра, паллидум, зрительный бугор, ретикулярную систему. При исследовании макропрепаратов обращает на себя внимание атрофия среднего мозга, дегенерация кортико-бульбарных путей, базальных ганглиев. Нейрохимические

изменения характеризуются снижением уровня дофамина и его метаболитов в хвостатом ядре и скорлупе [3].

Клиника дебюта заболевания неспецифична (астения, цефалгии, головокружение, нарушение сна). Классическая картина представлена акинезией, нарушением ходьбы и постральной неустойчивостью с частыми падениями, глазодвигательными расстройствами, псевдобульбарными и когнитивными нарушениями [4]. Патогномичным симптомом ПНП является парез вертикального взора, который, в отличие от пареза взора при болезни Паркинсона («вверх-вниз»), преобладает при взгляде вниз; апраксия открывания глаз также не является редкостью при данном заболевании. Необходимо отметить, что парез вертикального взора при ПНП, может выявляться не сразу, а лишь через несколько лет после дебюта заболевания. Тремор, как правило, отсутствует. Экстрапирамидная ригидность выявляется преимущественно в аксиальной мускулатуре. Относительно рано возникают псевдобульбарные расстройства (дисартрия, дисфония, насильственный смех и плач); присоединяются когнитивные нарушения (деменция у 60% больных с 3-х летним стажем) [5].

При анализе отечественной литературы можно сделать вывод, что дифференциальная диагностика ПНП на раннем этапе заболевания вызывает определённые трудности из-за наличия вариабельной клинической симптоматики в дебюте заболевания. Так, Таппахов А.А. с соавторами описал клинический случай пациента с ПНП, который дебютировал под маской болезни Паркинсона. Схожий случай заболевания описан в работе Магжанова Р. В. и др., где в начале заболевания прослеживалась экстрапирамидная симптоматика и пациентка до определённого времени наблюдалась с диагнозом болезнь Паркинсона [6, 7]. И в первом, и во втором случае для постановки диагноза понадобилось около 4 лет. Описан случай заболевания надъядерным параличом у мужчины 59 лет (Валикова Т.А. и др.), где время установления диагноза составляет несколько лет, а при первых обращениях за медицинской помощью пациенту выставлялся диагноз дисциркуляторная энцефалопатия [8].

Заболевание труднокурабельное, неуклонно прогрессирует и приводит к смерти от осложнений (пневмония, уросепсис, кахексия) в течение 3-8 лет. Лечение не разработано. В некоторых случаях дофаминэргические средства могут кратковременно уменьшать выраженность акинетико-ригидного синдрома, улучшив состояние пациента [9].

Критерии диагностики. В 1996 г. Американский Национальный Институт Неврологических расстройств (NINDS) и сообщество ПСП (SPSP) предложили критерии 3-х степеней диагностики ПНП [10]:

- диагноз возможен (низкая вероятность);
- диагноз вероятен (средняя вероятность);
- диагноз достоверен (высокая вероятность).

В 2017 году Международным сообществом паркинсонизма и двигательных расстройств были разработаны критерии диагностики и выделены различные фенотипы ПНП (MDS-PSP) (табл. 1). Критериями ПНП являются: 1) заболевание относится к группе спорадических; 2) симптоматика неуклонно прогрессирует; 3) возраст пациентов от 40 лет и старше [11].

Таблица 1

Критерии диагностики прогрессирующего надъядерного паралича.

Степень вероятности заболевания	Глазодвигательные нарушения	Постуральная неустойчивость	Гипокинезия	Когнитивные нарушения
Высокая	супрануклеарный вертикальный парез взора	повторяющиеся неспровоцированные падения (в течение 3-х лет)	прогрессирующая «застывание» походки (в течение 3-х лет)	аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии или первично прогрессирующая апраксия речи

Средняя	медленные вертикальные саккады	тенденция к ретропульсии (в течение 3-х лет)	паркинсонизм: акинетико-ригидный, аксиальный, резистентные к леводопе	лобная дисфункция
Низкая	апраксия открывания глаз	ретропульсия (более 2-х шагов назад) в течение 3-х лет	паркинсониз с тремором, ассиметричный паркинсонизм, ответ на леводопу	кортикобазальный синдром

Учитывая вариативность симптомов ПНП, была разработана синдромальная классификация:

- 1) классический вариант;
- 2) ПНП-паркинсонизм;
- 3) ПНП с прогрессирующими застываниями при ходьбе;
- 4) ПНП-кортикобазальным синдром;
- 5) ПНП с преобладанием лобно-височной деменции;
- 6) ПНП с преобладанием речевых нарушений [12].

Инструментальная диагностика. Характерны изменения на магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ), которые обычно выявляются на 2-3 году заболевания. При анализе изображений в Т-2 режиме (сагиттальный срез) выявляется атрофия покрышки среднего мозга, в сочетании с расширением межжировой цистерны и сохранности моста мозга (*симптом «колибри/пингвина»*). В аксиальном срезе выявляется атрофия покрышки среднего мозга при сохраненной крыше среднего мозга и ножек мозга (*симптом «Микки Мауса»*) [13].

Клиническое наблюдение.

Женщина, 72 лет, обратилась с жалобами на периодические вздрагивания, ухудшение памяти, колебания настроения, частые падения и замедленность речи.

Из анамнеза известно, что считает себя больной в течение последних 4-5 лет, когда после перенесенного стресса стали беспокоить эпизоды вздрагивания, ухудшился сон; отметила снижение уровня внимания, колебания настроения со склонностью к подавленности и плаксивости. Обращалась за медицинской помощью к специалистам различного профиля. Обследована эндокринологом, выставлен диагноз: Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Назначена терапия L-тироксином в дозировке 100 мкг в сутки. На фоне приёма препарата гормональный профиль пришёл в норму, но улучшения состояния не отмечала, после чего обратилась за медицинской помощью к неврологу. После дообследования выставлен диагноз: Миоклония неуточнённая. Конверсионное расстройство (консультирована врачом-психиатром). Назначен клоназепам в дозировке 2 мг в сутки, на фоне чего эпизоды вздрагивания практически регрессировали, но жалобы на неудовлетворительный сон и колебания настроения сохранялись.

В течение последующих лет состояние ухудшалось: нарастала общая слабость, ухудшение памяти на текущие события, нарушилась координация движений, замедлилась походка, усилилось головокружение, из-за чего снизилась социальная и бытовая активность, стала реже выходить из дома. До момента настоящего обращения наблюдалась у невролога амбулаторно с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия. Проходила курсовое лечение препаратами группы цитопротекторов, без эффекта.

Ухудшение состояния с октября 2022 г., когда нарушения равновесия усилились, возникли эпизоды падения, позже не смогла самостоятельно передвигаться, ухудшилась речь (со слов пациентки «каша во рту»). Данное ухудшение состояния связывает с перенесенной новой коронавирусной инфекцией летом 2022 г. в тяжёлой форме (поражение лёгких КТ-2). В анамнезе ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, атеросклероз аорты,

коронарных артерий, хронический аутоиммунный тиреоидит, медикаментозный эутиреоз. По поводу данных заболеваний постоянно принимает базисную терапию. В 2016 г. оперативное лечение по поводу грыжи диска с клиническим улучшением. На приёме вместе с мужем, самостоятельно передвигаться не может, доставлена в кресле-каталке.

Неврологический статус. Сознание ясное, полностью ориентирована в личности, месте и времени. Фон настроения снижен, плаксива, высказывает опасения по поводу своего здоровья и невозможности полностью себя обслуживать. Мышление замедленное, отвечает на вопросы после кратковременной паузы. Обоняние сохранено, зрительная функция не нарушена. Отмечается ретракция век, ограничение зрения при взгляде вниз. Лицо симметричное, гипомимия, слух не нарушен. Речь изменена – замедленная, дизартрия. Глоточный и нёбный рефлексы оживлены. Язык по средней линии, атрофии, фибриллярных подёргиваний нет. Определяются симптомы орального автоматизма.

Двигательная сфера. Сила в проксимальных и дистальных отделах верхних и нижних конечностей достаточная – 5 баллов, D=S. Глубокие рефлексы с рук живые D=S, с ног не вызываются D=S. Мышечный тонус повышен по пластическому типу D>S. Поза «сгибателей» отсутствует.

Координаторная сфера. Выраженная поструральная неустойчивость, стоит только с поддержкой, при попытке присесть наклоняет голову вниз, контролирует акт приседания. Пальце-носовую пробу выполняет с ошибками с обеих сторон, пяточно-коленную пробу выполнить не может. Указательную пробу, пробу на адиадохокинез выполняет без ошибок. Нарушений со стороны чувствительной сферы нет.

По результатам сбора жалоб, анамнеза и оценки неврологического статуса выставлен предварительный диагноз: Нейродегенеративное заболевание (впервые выявленное), стадия прогрессирования. Глазодвигательные нарушения. Псевдобульбарный синдром. Синдром паркинсонизма. Постуральная неустойчивость с частыми падениями.

Назначен амантадин в дозе 100 мг 2 раза в сутки, леводопа+карбидопа 125 мг 3 раза в сутки и рекомендовано проведение высокопольного МРТ головного мозга.

Повторный осмотр через 2 недели. Характер жалоб прежний, улучшений двигательной активности нет. МРТ головного мозга (ГМ): отношение ширины среднего мозга к варолиевому мосту в средней сагиттальной плоскости равно 0,46 (в норме более 0,52), ширина среднего мозга в срединной сагиттальной плоскости уменьшена до 9,7 мм. Отмечается уплощённый контур верхней части среднего мозга – знак «колибри» (сн. 1), передне-задний размер среднего мозга уменьшен – знак «Микки Мауса» (сн. 2). Признаки нейродегенеративного заболевания.

Учитывая результаты МРТ ГМ, неврологический статус и отсутствие эффекта от приёма противопаркинсонической терапии (амантадин, леводопа+карбидопа), диагноз был уточнен: Нейродегенеративное заболевание. Прогрессирующий надъядерный паралич (высокая степень вероятности). Кортикобазальный синдром.

На момент описания клинического случая, несмотря на приём поддерживающей терапии, у пациентки наблюдается прогрессирование заболевания в виде нарастания двигательных, координаторных, когнитивных расстройств. Способность к самообслуживанию сведена к минимуму, необходим постоянный уход.

Обсуждение. Описанный клинический случай демонстрирует трудности диагностики и постановки диагноза прогрессирующего надъядерного паралича, что обусловлено полиморфной клинической симптоматикой заболевания (когнитивные, двигательные, координационные нарушения), которая нарастала постепенно в течение определённого времени. Также проблемы диагностики были связаны с редкой встречаемостью данной нозологии в Забайкальском крае: на данный момент случаи заболевания единичны. Постановка диагноза стала возможной в результате присоединения глазодвигательных нарушений (пареза зрения вниз) к экстрапирамидному синдрому, поструральной неустойчивости, псевдобульбарному параличу и когнитивным расстройствам. Нейровизуализационные изменения в виде знаков «колибри» и «Микки Мауса» подтвердили диагноз.

Выводы. Прогрессирующий надъядерный паралич – это хроническое нейродегенеративное заболевание с характерными особенностями: надъядерная офтальмоплегия, постуральная неустойчивость, отсутствие тремора, быстрое прогрессирование с нарастанием псевдобульбарного синдрома и деменции, отсутствие эффекта от противопаркинсонических средств. В дебюте заболевания может потребоваться сложная дифференциальная диагностика, особенно с болезнью Паркинсона, что диктует тщательную оценку в динамике неврологического статуса и эффективности противопаркинсонической терапии. В обосновании диагноза важна и характерная нейровизуализационная картина при проведении МРТ ГМ. Лечение в настоящий момент не разработано и носит симптоматический характер.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

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

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 70% (разработка концепции и дизайна обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ширшов Ю.А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое утверждение окончательного текста статьи).

Белозерцев Ф.Ю. – 10 % (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Steele J.C., Richardson J.C., Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch. Neurol. 1964. 10. 333–359.
2. Takigawa H., et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. Brain, Behavior, and Immunity. 2016. 6 (12).
3. Younes K., Miller BL. Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. Psychiatric Clinics of North America. 2020. 4(2). 331-344.
4. Murley A.G., Coyle-Gilchrist I., Rouse M.A. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. Brain. 2020. 143. 1555–1571.
5. McFarland NR. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. Continuum (Minneapolis, Minn.). Movement Disorders. 2016. 22 (4). 1117-1142.
6. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю. Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. 12 (2). 33-38.
7. Магжанов Р.В., Давлетова А.И., Ибатуллин Р.А., Туник В.Ф., Идрисова Р.Ф., Бахтиярова К.З. Трудности дифференциальной диагностики прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. 10 (4). 58-61.
8. Валикова Т.А., Алифирова В.М., Пугаченко Н.В., Цыренжапова Р.Б., Бичик А.Б. Клинические особенности надъядерного паралича. Бюллетень сибирской медицины. 2009. 8 (3-2). 78-82.
9. Sanches C., Stengel C., Godard J., et al. Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. Front Aging Neurosci. 2021. 20(1). 12:578339.
10. Litvan I., Agid Y., Calne D., et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. Neurology. 1996. 47(1). 1-9.
11. Höglinger GU., Respondek G., Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder Society criteria. Movement Disorders. 2017. 32 (6). 853–864.

12. Boxer A.L., Yu J.T., Golbe L.I., et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurology*. 2017. 16 (7). 552-563.
13. Aludin S., Schmill L.A. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Rofo*. 2021. 193(12). 1403-1410.

References:

1. Steele JC., Richardson JC., Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch. Neurol*. 1964. 10. 333–359.
2. Takigawa H., et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016. 6 (12).
3. Younes K., Miller BL. Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. *Psychiatric Clinics of North America*. 2020. 4(2). 331-344.
4. Murley A.G., Coyle-Gilchrist I., Rouse M.A. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain*. 2020. 143. 1555–1571.
5. McFarland N.R. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016. 22 (4). 1117-1142.
6. Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Petrova A.Yu. Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018. 12(2). 33-38. in Russian.
7. Magzhanov R.V., Davletova A.I., Ibatullin R.A., Tunik V.F., Idrisova R.F., Bakhtiyarova K.Z. Difficulties in the differential diagnosis of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016. 10(4). 58-61. in Russian.
8. Valikova T.A., Alifirova V.M., Pugachenko N.V., Tsyrenzhapova R.B., Bichik A.B. Clinical features of supranuclear palsy. *Bulletin of Siberian medicine*. 2009. 8(3-2). 78-82. in Russian.
9. Sanches C., Stengel C., Godard J., et al. Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. *Front Aging Neurosci*. 2021. 20(1). 12:578339.
10. Litvan I., Agid Y., Calne D., et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996. 47(1). 1-9.
11. Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M., et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder Society criteria. *Movement Disorders*. 2017. 32 (6). 853–864.
12. Boxer A.L., Yu J.T., Golbe L.I., et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurology*. 2017. 16 (7). 552-563.
13. Aludin S., Schmill L.A. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Rofo*. 2021. 193(12). 1403-1410.

doi : 10.52485/19986173_2023_1_188

УДК: 616-089.819.1

^{1,2}Ямщиков О.Н., ^{1,2}Марченко А.П., ^{1,2}Емельянов С.А., ⁴Иванова О.Д., ^{1,3}Сладких Д.В.
МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»,
Медицинский институт, 392000, Тамбов, ул. Интернациональная, д. 33.;

²Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница г. Котовска», 393194, Котовск, ул. Пионерская, д. 24;

^{3,2}Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница ГКБ им. Архиепископа Луки г. Тамбова»,
392000, Тамбов, ул. Гоголя, д. 6;

^{4,2}Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница № 3 им. И.С. Долгушина»
392000, г. Тамбов, ул. Карла Маркса, д. 234/365

В статье представлен опыт катетеризации верхней полой вены через внутреннюю яремную вену с ультразвуковой навигацией в практике врачей анестезиологов-реаниматологов в ТОГБУЗ «Городская клиническая больница г. Котовска», а также характер и количество осложнений в сравнении с катетеризацией через подключичную и внутреннюю яремную вену с использованием анатомических ориентиров. Применение ультразвуковой навигации при катетеризации верхней полой вены через внутреннюю яремную вену снизило количество осложнений по сравнению с традиционным методом катетеризации через подключичную вену с использованием анатомических ориентиров в 23 раза. В период с 2013 по 2022 гг. на базе стационара было установлено 742 центральных венозных катетера (ЦВК), при этом было зафиксировано 26 случаев осложнений (6,9%) при катетеризации верхней полой вены подключичным доступом по анатомическим ориентирам и только 1 осложнение (0,3%) возникло при катетеризации яремной вены с использованием ультразвуковой навигации. Это говорит о высокой эффективности применения соноскопической ассистенции. Дальнейшее использование ультразвуковой навигации при катетеризации верхней полой вены в ТОГБУЗ «ГКБ. г. Котовска», обязательное обучение всех врачей анестезиологов-реаниматологов данной методике позволит значительно снизить количество осложнений при установке ЦВК.

Ключевые слова: катетеризация центральной вены, ультразвуковая навигация, осложнения катетеризации центральной вены

^{1,2}Yamshikov O.N., ^{1,2}Marchenko A.P., ^{1,2}Emelyanov S.A., ⁴Ivanova O.D., ^{1,3}Sladkih D.V.

LONG-TERM EXPERIENCE IN CATHETERIZATION OF THE SUPERIOR CAVA VEIN

¹Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, 33 Internatsionalnaya str., Tambov, 392000;

²KotovskCity Clinical Hospital, 24 Pionerskaya str., Kotovsk, 393194;

³Tambov City Clinical Hospital named after Archbishop Luka, 6 Gogolya str., Tambov, 392000;

⁴Tambov City Clinical Hospital No. 3 named after I.S. Dolgushin, 234/365 Karl Marx str., Tambov, 392000

The article presents the experience of catheterization of the superior vena cava through the internal jugular vein with ultrasound navigation in the practice of anesthesiologists-resuscitators at the Kotovsk City Clinical Hospital, as well as the nature and number of complications in comparison with catheterization through the subclavian and internal jugular vein using anatomical landmarks. The use of ultrasound navigation during catheterization of the superior vena cava through the internal jugular vein reduced the number of complications compared to the traditional method of catheterization through the subclavian vein using anatomical landmarks by 23 times. In the period from 2013 to 2022, 742 central venous catheters (CVCS) were installed on the basis of our hospital, while 26 cases of complications (6,9%) were recorded during catheterization of the superior vena cava by subclavian access according to anatomical landmarks, and only 1 complication (0,3%) occurred during catheterization of the jugular vein using ultrasound navigation. This indicates the high efficiency of the use of sonoscopic assistance. Further use of ultrasound navigation during catheterization of the superior vena cava at the Kotovsk State clinical Hospital, mandatory training of all anesthesiologists and resuscitators in this technique will significantly reduce the number of complications during the installation of CVC.

Keywords: central vein catheterization, ultrasound navigation, complications of central vein catheterization

Катетеризация центральных вен, а именно верхней полой вены через внутреннюю яремную вену или через подключичную вену и нижней полой вены через бедренную вену является рутинным оперативным вмешательством в анестезиологической и реанимационной практике. Несмотря на кажущуюся простоту данного вмешательства, количество осложнений остается на постоянно высоком уровне, особенно у начинающих врачей.

Установка ЦВК – это операция, которая сопряжена с рисками возникновения осложнений, поэтому проводить катетеризацию следует только при наличии определенных показаний:

1. Проведение длительного парентерального питания (более 2-3-х суток);
2. Необходимость массивной инфузионно-трансфузионной терапии (более 40 мг/кг массы тела в сутки);
3. Необходимость проводить контроль центрального венозного давления (ЦВД);
4. Недоступность периферических вен;
5. Продолжительные операции, сопряженные с риском большой кровопотери;
6. Применение экстракорпоральных методов лечения;
7. Зондирование и контрастирование полостей сердца, имплантация кардиостимулятора [1, 2, 3].

Каждый клинический случай, требующий установки ЦВК, рассматривается индивидуально, а решение о проведении катетеризации принимается только после обследования пациента и исключения противопоказаний к катетеризации центральных вен (нарушения свертывающей системы крови, анатомические аномалии, воспалительные процессы в месте пункции). В случае, когда данная операция является жизненно необходимой у пациентов в критическом состоянии, то все противопоказания являются относительными [4, 5].

Несмотря на кажущуюся простоту данного вмешательства, количество осложнений остаётся на постоянно высоком уровне, особенно у начинающих врачей. Согласно статистике, приведённой в клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР), катетеризация центральных вен сопровождается осложнениями в 5-19% случаев, среди которых большую часть занимают механические повреждения. Так, при катетеризации внутренней яремной вены остается высоким риск повреждения артерии и формирование гематом, а при катетеризации подключичной вены наиболее частым неблагоприятным исходом при неудачной операции является пневмоторакс. Частота возникновения осложнений увеличивается примерно в 6 раз, если оператор использует более трёх попыток установки катетера [6].

Таким образом, несмотря на нарастающую частоту использования катетеризации центральных вен, она в связи с возможными осложнениями связана с серьезными рисками для здоровья и жизни пациентов и требует тщательной подготовки врачей анестезиологов-реаниматологов. Безопасное и успешное выполнение традиционной катетеризации по анатомическим ориентирам требует специальных и глубоких знаний анатомии, а также высокого профессионализма.

Для постановки ЦВК через подключичную вену используют следующие точки доступа (рис. 1):

1. Подключичный доступ. Ключицу мысленно делят на 3 части. Места пункции: на 1-1,5 см ниже середины ключицы (точка Вильсона); на границе внутренней и средней трети ключицы и на 1-1,5 см ниже ключицы (точка Абаниака); на 2 см отступив от края грудины, и на 1 см ниже края ключицы (точка Джилеса).
2. Надключичный доступ. Точка вкола иглы (точка Иоффе) располагается в вершине угла (или на расстоянии до 1 см от нее по биссектрисе), образованного верхним краем ключицы и латеральным краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы [5, 7].

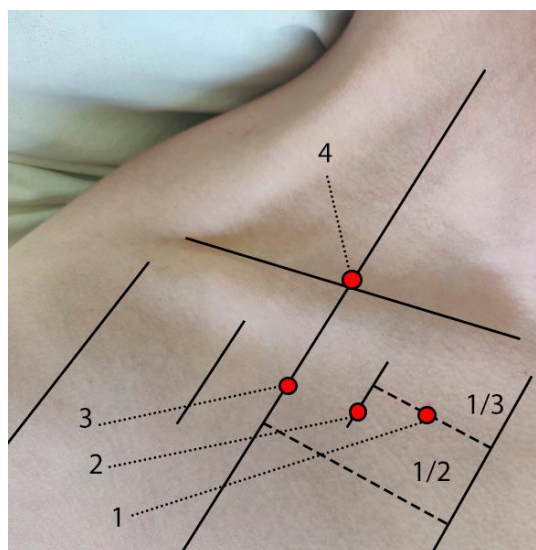


Рис. 1. Ориентиры и доступы для катетеризации верхней полой вены через подключичную вену (1 – Джилеса, 2 – Абаниака, 3 – Вильсона, 4 – Иоффе).

Для постановки ЦВК через яремную вену используют:

1. Внутренний доступ – кнутри от грудино-ключично-сосцевидной мышцы.
2. Центральный доступ – между медиальной и латеральной ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы.
3. Наружный доступ – пересечение наружной яремной вены и латерального края грудино-ключично-сосцевидной мышцы (рис. 2).

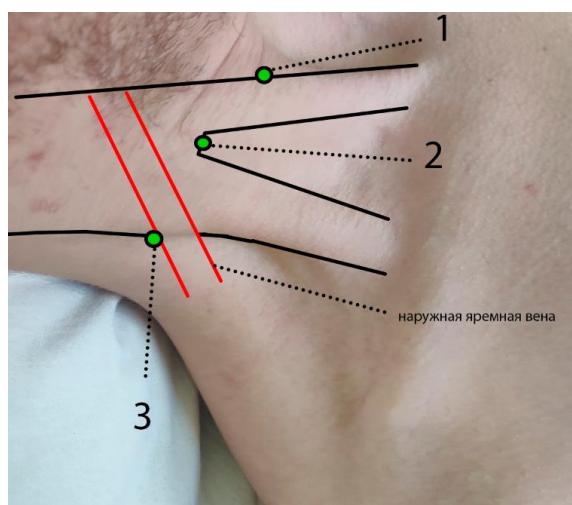


Рис. 2. Ориентиры и доступы для катетеризации верхней полой вены через внутреннюю яремную вену (1 – внутренний, 2 – центральный, 3 – наружный).

При внутреннем доступе II и III пальцами левой руки отодвигают сонную артерию медиально от грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Точка прокола кожи проецируется по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы на 5 см выше ключицы, примерно на середине мышцы. Иглу вводят под углом 30-45° к коже по направлению к границе между средней и внутренней третью ключицы.

При центральном доступе (наиболее часто применяемом) находят анатомический ориентир – треугольник, образованный двумя ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы и ключицей. Из угла между ножками кивательной мышцы мысленно опускают биссектрису до ключицы. При наружном доступе иглу вводят под задний край грудино-

ключично-сосцевидной мышцы на границе между её нижней и средней третью (в место пересечения веной латерального края этой мышцы). Иглу направляют под небольшим углом к коже по направлению к яремной вырезке грудины. При этом игла идет почти перпендикулярно ходу вены [5, 7].

По мнению Матвеевой Е.Ю. и соавт., недостаточное владение знаниями анатомии, нарушение техники выполнения, некачественный осмотр пациента, нарушение правил асептики повышают число осложнений, среди которых 5-19% занимают механические ятрогенные: гемоторакс, повреждение нервных стволов, повреждение грудного лимфатического протока и хилоторакс, гемо- и гидроперикард, тампонада сердца, миграция, окклюзия или неправильное положение катетера, развитие воздушной эмболии и тромбоэмболий [8, 9]. Кроме того, в 5-26% случаев после успешной установки катетера могут возникнуть осложнения гнойно-септического характера, если не соблюдаются правила асептики (инфекционный процесс в области установки катетера, нагноение кровоизлияний и гематом, в тяжелых случаях: образование абсцессов и флегмон, венозный тромбоз, эндокардит, катетер-ассоциированный сепсис) [10, 11]. Данный перечень осложнений может привести к тяжелым последствиям для здоровья пациентов и даже представлять угрозу для жизни, что увеличивает сроки госпитализации [12, 13].

Обладание навыками ультразвукового сканирования при выполнении катетеризации центральных вен через внутреннюю яремную, подключичную и бедренную вену входит в перечень профессиональных компетенций, которыми должен владеть врач анестезиолог-реаниматолог. Использование ультразвуковой навигации повышает вероятность успеха проведения катетеризации с первой попытки, что позволяет значительно снизить количество осложнений и свести их до минимума [14, 15].

Согласно данным Национального института здоровья и качества медицинской помощи (Великобритания), для постановки ЦВК должны соблюдаться следующие рекомендации:

- 1) обязательное сопровождение катетеризации центральных вен ультразвуковой навигацией у взрослых и детей;
- 2) применение ультразвуковой навигации при ургентных состояниях пациента;
- 3) обязательное обучение врачей анестезиологов-реаниматологов навыкам владения ультразвуковой навигацией для постановки ЦВК [16, 17].

Проведение ультразвуковой навигации осуществляется непосредственно во время катетеризации. Существует методика катетеризации, при которой проводится ультразвуковое исследование сосуда, выбранное место пункции маркируется, а потом выполняется пункция и катетеризация сосуда [18, 19].

Цель: Изучить характер и количество осложнений при катетеризации верхней полой вены через внутреннюю яремную вену с использованием ультразвуковой навигации и сравнить с характером и количеством осложнений при катетеризации через внутреннюю яремную вену и подключичную вену с использованием анатомических ориентиров в ТОГБУЗ «ГКБ г. Котовска».

Материалы и методы: в исследовании использованы материалы медицинской документации о проведении катетеризации центральной вены – верхней полой вены, через подключичную и внутреннюю яремную вену отделения реанимации и анестезиологии ТОГБУЗ «ГКБ г. Котовска» за период с 2013 по 2022 гг.

На базе ТОГБУЗ «Городская клиническая больница г. Котовска» применяется следующий протокол постановки ЦВК с помощью ультразвуковой навигации. Рассмотрим методику на примере проведения катетеризации верхней полой вены через внутреннюю яремную вену. Положение пациента – лежа на спине, руки вдоль туловища, головной конец кровати опущен вниз под углом 30°, голова повернута в противоположную от места пункции сторону. После обработки операционного поля раствором антисептика в асептических условиях под местной анестезией с помощью ультразвуковой доплероскопии идентифици-

руется внутренняя яремная вена (рис. 3). После чего проводится пункция сосуда (рис. 4). Продвижение пункционной иглы также контролируется с помощью соноскопии. (рис. 5).



Рис. 3. Ультразвуковая картина идентификации внутренней яремной вены с помощью доплероскопии (синим цветом – общая сонная артерия, красным цветом – внутренняя яремная вена).



Рис. 4. Пункция внутренней яремной вены с использованием ультразвуковой навигации (положение ультразвукового датчика продольное).



Рис. 5. Ультразвуковая картина пункции внутренней яремной вены при продольном положении ультразвукового датчика (игла указана стрелками).

Для контроля нахождения дистального конца пункционной иглы в полости сосуда проводится аспирационная проба. После чего через просвет иглы в полость сосуда вводится металлический гибкий проводник, контроль нахождения которого проверяется соноскопией в двух плоскостях (положение датчика поперечное и продольное) (рис. 6, 7).



Рис. 6. Ультразвуковая картина положения металлического гибкого проводника (указан стрелками) в полости внутренней яремной вены при поперечном положении ультразвукового датчика.



Рис. 7. Ультразвуковая картина положения металлического гибкого проводника (указан стрелками) в полости внутренней яремной вены при продольном положении ультразвукового датчика.

По методу Сельдингера по проводнику в полость сосуда проводится катетер на расстояние 14-18 см. так, чтобы дистальный конец катетера располагался в верхней полой вене перед входом в правое предсердие. Правильность стояния ЦВК проверяется путем аспирации крови из сосуда, через установленный катетер (рис. 8) и с использованием соноскопии в двух плоскостях (рис. 9, 10).



Рис. 8. Кровь шприцем аспирируется из катетера.



Рис. 9. Ультразвуковая картина положения катетера (указан стрелками) в полости внутренней яремной вены при поперечном положении ультразвукового датчика.



Рис. 10. Ультразвуковая картина положения катетера (указан стрелками) в полости внутренней яремной вены при продольном положении ультразвукового датчика.

Последующая фиксация ЦВК к коже осуществляется шелковой лигатурой (рис. 11).



Рис. 11. Фиксация ЦВК шелковой лигатурой.

Для профилактики гнойно-септических осложнений место стояния катетера ежедневно обрабатывается антисептическим раствором со сменой асептической наклейки [20, 21]. В течение 6 ч после как удачной, так и неудачной попытки катетеризации центральной вены следует в обязательном порядке выполнить контроль с применением ультразвукового и/или рентгеновского исследования для исключения гемо/пневмоторакса [14, 22].

По данным медицинской документации, всего за период с 2013 по 2022 гг. было установлено 742 ЦВК из них 379 (51%) – катетеризация верхней полой вены через подключичную вену и 363 (49%) – катетеризация верхней полой вены через внутреннюю яремную вену. При этом катетеризация через внутреннюю яремную вену стала использоваться в практике врачей анестезиологов-реаниматологов только с 2018 г. и только с использованием ультразвуковой навигации. Сводные данные по катетеризации верхней полой вены, а также характеру и количеству осложнений представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сводные данные по катетеризации центральной вены (верхней полой вены) и количеству осложнений за период 2013-2022 гг. в ТОГБУЗ «ГКБ г. Котовска».

Год	Всего катетеризаций верхней полой вены n=742	Через подключичную вену n=379	Через яремную вену n=363	Осложнения при катетеризации			
				Через подключичную вену n=26	%	Через внутреннюю яремную вену n=1	%
2013	51	51	0	пневмоторакс - 1 пункция подключичной артерии - 2	5,9%	0	0
2014	56	56	0	пневмоторакс - 1 пункция подключичной артерии - 1	3,6%	0	0
2015	57	57	0	пневмоторакс - 0 пункция подключичной артерии - 1	1,75 %	0	0

2016	84	84	0	пневмоторакс - 1 пункция подключичной артерии - 2	3,6%	0	0
2017	81	81	0	пневмоторакс - 0 пункция подключичной артерии - 3	3,7%	0	0
2018	120	7	113	пневмоторакс - 1 пункция подключичной артерии - 6	0%	0	0
2019	107	10	97	пневмоторакс - 2 пункция подключичной артерии - 5	70%	0	0
2020	45	11	36	0	0	0	0
2021	64	13	51	0	0%	Пункция сонной артерии – 1	1, 9 %
2022	75	9	66	0	-	-	-

Результаты и обсуждение. За период с 2013 по 2022 гг. при катетеризации верхней полой вены произошло 27 осложнений (3,6%), из которых 26 случаев (3,5%) приходится на катетеризацию подключичным доступом по анатомическим ориентирам и только 1 случай (0,1%) приходится на катетеризацию через внутреннюю яремную вену с использованием ультразвуковой навигации. В структуре механических повреждений при подключичном доступе было 6 случаев пневмоторакса из 379 катетеризаций (1,6%) и 20 случаев пункции подключичной артерии из 379 катетеризаций (5,3%). При яремном доступе с ультразвуковой навигацией был только 1 случай механического повреждения – пункция сонной артерии из 363 катетеризаций (0,3%). Все случаи пневмоторакса устранены дренированием плевральной полости во втором межреберье по Бюлау, ранение подключичной артерии не имело клинически значимых последствий, кровотечение остановлено прижатием места пункции на время от 10 до 15 минут, после чего пункция вены была выполнена на противоположной стороне.

Таким образом, применение ультразвуковой навигации в практике врача анестезиолога-реаниматолога при установке ЦВК позволяет снизить число ятрогенных механических осложнений в 23 раза, с 6,9% до 0,3%. Низкий процент осложнений при катетеризации верхней полой вены через внутреннюю яремную вену в ТОГБУЗ «ГКБ г. Котовска» связан с внедрением в клиническую практику с 2018 г. ультразвуковой навигации. Использование традиционного метода катетеризации через подключичную вену с определением анатомических ориентиров за период с 2013 по 2022 гг. привело к осложнениям в 6,9% случаев, тогда как катетеризация через внутреннюю яремную вену под ультразвуковой навигацией сопровождалась осложнениями только в 0,3% случаев. Таким образом, использование ультразвуковой навигации помогает снизить риск осложнений по сравнению с традиционным методом пункции, основанном на определении анатомических ориентиров по нашему опыту в 23 раза. При методике катетеризации верхней полой вены с ультразвуковой навигацией требуется время для подготовки соноскопа, изоляции линейного датчика в стерильном чехле, идентификации сосуда. Но это затраченное время компенсируется снижением попыток пункции, точностью пункции сосуда и минимальным количеством осложнений.

Выводы. Применение ультразвуковой навигации при катетеризации верхней полой вены через внутреннюю яремную вену позволило снизить количество осложнений по

сравнению с традиционным методом катетеризации через подключичную вену по анатомическим ориентирам в 23 раза. Необходимо в 100% случаев установки ЦВК использовать ультразвуковую навигацию, а также совершенствовать навыки врачей анестезиологов-реаниматологов при использовании ультразвуковой ассистенции проводимых инвазивных вмешательств.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Ямщиков О.Н. – 30%: научное руководство, утверждение рукописи для публикации.

Марченко А.П. – 25%: анализ литературы, написание статьи.

Емельянов С.А. – 25%: разработка концепции статьи.

Иванова О.Д. – 10%: анализ литературы, написание статьи.

Сладких Д.В. – 10%: анализ литературы, написание статьи.

Список литературы:

1. Фисталь Э. Опасные для жизни осложнения со стороны сердца при катетеризации центральных вен. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002. 6. 58-60.
2. Конькова М.В. Использование метода ультразвуковой навигации при выполнении катетеризации подключичной вены: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Казань. 2011. 90 с.
3. Лахин Р.Е., Заболотский Д.В., Теплых Б.А. Катетеризация сосудов под контролем ультразвука. Клинические рекомендации ФАР. Санкт-Петербург. 2015. 36 с.
4. Розыходжаева Г.А., Исламов Ф.К. Значение применения ультразвуковой навигации при катетеризации центральных вен у детей. Вестник магистратуры. 2015. 2 (41). 23-27.
5. Прасмыцкий О.Т., Павлов О.Б. Практические навыки по анестезиологии и реаниматологии. Катетеризация центральных вен. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ 2015. 1. 8-10.
6. Болонкин Л.С., Федорук А.М., Дзядзько А.М. и др. Использование УЗИ при катетеризации центральных вен. Новости хирургии. 2009. 2. 91-97.
7. Сухоруков В.П., Бердикян А.С., Эпштейн С.Л. Пункция и катетеризация вен. Традиционные и новые технологии. Вестник интенсивной терапии. 2001. 2. 83-87. DOI: 10.12737/article_5947cff5110dc1.56102589.
8. Lewandowski K., Lewandowski M. Komplikationen des zentralen Venenkatheters bei Erwachsenen und Kindern. Anaesthesiologie und Intensivmed. 2003. 44. 393-407.
9. Ruesch S., Walder B., Tramer M. R. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access – a systematic review. Crit Care Med. 2002. 30(2). 454-460.
10. Schummer W., Schummer C., Fritz H. Perforation der Vena cava superior bei unerkannter Stenose. Anaesthesist. 2001. 50(10). 772-777. DOI: 10.1007/s001010100214
11. Polderman K.H., Girbes A.R.J. Central venous catheter use. P. 1: Mechanical complications. Intensive Care Med. 2002. 28(1). 1-17. DOI: 10.1007/s00134-001-1154-9
12. Быков М.В. Ультразвуковые исследования в обеспечении инфузионной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Тверь: Триада 2011. 12-13. ISBN 978-5-94789-448-6.
13. Заболотских И.Б., Шифман Е.М. Анестезиология-реаниматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 947 с. ISBN 978-5-97044-036-0.
14. Сумин С.А., Горбачев В.И., Кузьков В.В. Клинический протокол или стандартная операционная процедура «катетеризация подключичной и других центральных вен» как вариант действия. Анестезиология и реаниматология. 2018. 4. 5-14. DOI: 10.17116/anaesthesiology20180415
15. Ирвина Р.С., Риппе Дж.М., Лисбона А., Херда С.О. Процедуры и техники в неотложной медицине. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, пер. англ. изд. А. Е. Лобовой. 2013. 392 с.

16. Hind D., Calvert N., Richard Mc W., etall. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ Clinical Research*. 2003. 327(7411). 361. DOI: 10.1136/bmj.327.7411.361.
17. Болонкин Л.С., Федорук А.М., Дзядзько А.М. Использование УЗИ при катетеризации центральных вен. *Новости хирургии*. 2009. 17(2). 91-97.
18. Конькова М.В. Катетеризация подключичной вены с использованием ультразвуковой навигации. *Казанский медицинский журнал*. 2010. 3. 414-416. DOI: 10.1038/ni.2631.
19. Тажибаев Д.А. Пункция и катетеризация яремной вены под УЗИ-контролем. *Вестник хирургии Казахстана*. 2012. 3 (31). 19-20.
20. Кулабухов В.В., Ларионов И.Ю., Животнева И.В. Руководство по профилактике инфекционных осложнений, связанных с внутрисосудистым катетером. Москва: Медицина. 2008. 19 с.
21. Seldinger S. Catheter replace mentof the needle in percutaneous arteriography: anewtechnique. *Astaradiol*. 1953. 39 (5). 368-376.
22. Каледа В.И. Свен Ивар Сельдингер (1921-1998 гг.) и его метод катетеризации артерий. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2016. 10(1). 64-67.

References:

1. Fistol' E. Life-threatening cardiac complications during central venous catheterization. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2002. 6. 58-60. in Russian.
2. Kon'kova M.V. The use of the ultrasound navigation method when performing catheterization of the subclavian vein: Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Kazan'. 2011. 90 p. in Russian.
3. Lahin R.E., Zabolotskij D.V., Teplyh B.A. Vascular catheterization under ultrasound control. *Clinical guidelines*. Sankt-Peterburg. 2015. 36 p. in Russian.
4. Rozyhodzhaeva G.A., Islamov F.K. Significance of the use of ultrasound navigation during central venous catheterization in children. *Vestnik magistratury*. 2015. 2 (41). 23-27. in Russian.
5. Prasmysckij O.T., Pavlov O.B. Practical skills in anesthesiology and resuscitation. *Catheterization of the central veins. Teaching aid*. Minsk: 2015. 1. 8-10. in Russian.
6. Bolonkin L.S., Fedoruk A.M., Dzyadz'ko A.M. et al. The use of ultrasound in central venous catheterization. *Novosti hirurgii*. 2009. 2. 91-97. in Russian.
7. Suhorukov V.P., Berdikyan A.S., Epshtejn S.L. Puncture and catheterization of veins. *Traditional and new technologies. Vestnik intensivnoj terapii*. 2001. 2. 83-87. DOI: 10.12737/article_5947cff5110dc1.56102589. in Russian.
8. Lewandowski K., Lewandowski M. Komplikationen des zentralen Venenkatheters bei Erwachsenen und Kindern. *Anaesthesiologie und Intensivmed*. 2003. 44. 393-407.
9. Ruesch S., Walder B., Tramer M. R. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access – a systematic review. *Crit Care Med*. 2002. 30(2). 454-460.
10. Schummer W., Schummer C., Fritz H. Perforation der Vena cava superior bei unerkannter Stenose. *Anaesthesist*. 2001. 50(10). 772-777. DOI: 10.1007/s001010100214
11. Polderman K.H., Girbes A.R.J. Central venous catheter use. P. 1: Mechanical complications. *Intensive Care Med*. 2002. 28(1). 1-17. DOI: 10.1007/s00134-001-1154-9
12. Bykov M.V. Ultrasound research in the provision of infusion therapy in intensive care units and intensive care units. *Tver': Triada* 2011. 12-13. ISBN 978-5-94789-448-6. in Russian.
13. Zabolotskih I.B., SHifman E.M. *Anesthesiology-reanimatology..* Moscow: GEOTAR-Media. 2016. 947 p. ISBN 978-5-97044-036-0. in Russian.
14. Sumin S.A., Gorbachev V.I., Kuz'kov V.V. Clinical protocol or standard operating procedure "catheterization of the subclavian and other central veins" as an option. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018. 4. 5-14. DOI: 10.17116/anaesthesiology20180415. in Russian.
15. Irvina R.S., Rippe Dzh. M., Lisbona A., Herda S. O. *Procedures and techniques in emergency medicine*. Moscow: BINOM. Knowledge Laboratory, trans. English ed. A. E. Lobovoy. 2013. 392 p. in Russian.

16. Hind D., Calvert N., Richard Mc W., etall. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ Clinical Research*. 2003. 327(7411). 361. DOI: 10.1136/bmj.327.7411.361.
17. Bolonkin L.S., Fedoruk A. M., Dzyadz'ko A.M. The use of ultrasound in central venous catheterization. *Novosti hirurgii*. 2009. 17(2). 91-97. in Russian.
18. Kon'kova M.V. Subclavian vein catheterization using ultrasound navigation. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2010. 3. 414-416. DOI: 10.1038/ni.2631. in Russian.
19. Tazhibaev D.A. Puncture and catheterization of the jugular vein under ultrasound control. *Vestnik hirurgii Kazahstana*. 2012. 3 (31). 19-20. in Russian.
20. Kulabuhov V.V., Larionov I.YU., ZHivotneva I.V. Guidelines for the Prevention of Infectious Complications Associated with an Intravascular Catheter. Moscow: Medicina. 2008. 19 p.
21. Seldinger S. Catheter replace mentof the needle in percutaneous arteriography: anewtechnique. *Actaradiol*. 1953. 39 (5). 368-376.
22. Kaleda V.I. Sven Ivar Seldinger (1921-1998) and his method of arterial catheterization. *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya*. 2016. 10(1). 64-67. in Russian.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Терешков П.П.
СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ IL-1 β , IL-6, TNF- α , ИНФ- γ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....1
- Батурина М.В., Боев О.И., Бейер Э.В., Яровицкий В.Б., Харитонов Я.П., Батурин В.А.
ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОРЕЦЕПТОРАМ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫМ ДОФАМИНОМИМЕТИКОВ И ИХ СОЧЕТАНИЯ С ГАЛОПЕРИДОЛОМ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ).....10
- Давыдова А.В., Дульский В.А.
ОТНОШЕНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.....17
- Деревцова С.Н., Романенко А.А., Колтунов В.М., Медведева Н.Н.
КАЛИПЕРОМЕТРИЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В ИЗУЧЕНИИ ПОДКОЖНОЙ ОСНОВЫ У ДЕВУШЕК РАЗЛИЧНЫХ МОРФОТИПОВ.....25
- Ершов В.И., Силкин В.В., Царёва В.А., Бирюкова Т.В.
ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЁРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....33
- Кукушкин В.Л., Смирницкая М.В., Кукушкина Е.А.
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И РЕТРИТМЕНТА ЗУБОВ.....45
- Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А.
ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПРОГНОЗА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....51
- Мишко М.Ю., Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А., Мироманова Н.А., Караваева Т.М., Гайдукова Т.В.
АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕПАРАЦИИ ДНК *APX1* С РАЗВИТИЕМ ПОДАГРЫ.....62
- Фефелов А.А., Баясхаланова Ц.Б., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ У КРЫС.....74
- Царёва В.М., Осипова М.С.
ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....82
- Шельгин К.В.
КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ.....92

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Антипова Е.П., Моисеева М.В., Багишева Н.В.,
 Мордык А.В., Джусоева Е.Г., Стрельцова В.В.
 COVID-19 В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:
 РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА.....104

Богомолова И.К., Бабкин А.А., Перегоедова В.Н., Щербак В.А.
 РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ
 НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.....113

Бусыгин В.В., Даниленко С.А., Зайкова-Хелимская И.В.
 КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ
 ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....122

Исакова Д.Н., Петров И.М., Евгеньева Е.А., Курмангулов А.А.,
 Трошина И.А., Василькова Т.Н.
 РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ
 ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.....137

Каюкова Е.В., Болотов Э.С.
 ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ.....149

Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Крошка Д.В.
 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ЗАПАСАМИ
 МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ НА ПРИНЦИПАХ
 БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА.....156

Михно В.А., Богомолова И.К.
 РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА
 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....165

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,**ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

Иозефсон С.А., Белокриницкая Т.Е., Гольгин Е.В., Плоткин И.Б.,
 Куклин С.И., Каргина Д.С., Шальнёва Е.В., Галеева А.И.
 ЭКТОПИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В РУБЦЕ НА МАТКЕ
 ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ.....173

Ма-Ван-дэ А.Ю., Ширшов Ю.А., Белозерцев Ф.Ю.
 ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НАДЪЯДЕРНЫЙ ПАРАЛИЧ:
 СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ.....182

Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А., Иванова О.Д., Сладких Д.В.
 МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ.....188