

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 24	№ 4	Volume 24
--------	-----	-----------

2021

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С. И. Георгиевского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
Н. В. Иванова

Заместитель главного редактора
И. И. Фомочкина

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

**Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконов, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчиев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
nauka_3@ma.cfuv.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки); 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки); 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки); 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки); 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки); 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки); 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки); 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки); 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки); 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки); 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки); 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки); 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки); 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки); 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки); 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале,
индексируются в базах РИНЦ (e_Library.ru) и Google Scholar.
Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» — 80121

Территория распространения: Российская Федерация.
Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
(протокол № 10 от 30.11.2021 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

Журнал основан в 1998 году. © ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,
Издается 4 раза в год. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Галкина О. П., Жиров А. И., Чинай Р. М., Тер-Погосян Н. А. СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС, ДЕНСИТОМЕТРИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ОСАНКИ.....	5
Galkina O. P., Zhirov A. I., Chinai R. M., Ter-Pogosyan N. A. DENTAL STATUS, DENSITOMETRY AND METABOLIC INDICATORS IN ADOLESCENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS IN THE BACKGROUND OF POSTURE DISORDER.....	5
Коробова А. А., Иошина Н. Н., Кушнир Г. М. КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЕ ПРИ НАЧАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕТАБЛОКАТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ.....	12
Korobova A. A., Ioshina N. N., Kushnir G. M. COGNITIVE IMPAIRMENT IN INITIAL CEREBRAL DISCIRCULATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BETABLOCKERS AT VARIOUS ADRENOREACTIVITY	12
Михайличенко В. Ю., Керимов Э. Я., Самарин С. А. ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНА ПРИ БАРИАТРИЧЕСКОЙ СЛИВ-РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА.....	20
Mykhaylichenko V. Yu., Kerimov E. Ya., Samarin S. A. APPLICATION OF BOTULOTOXIN IN BARIATRIC SLEEVE GASTRIC RESECTION	20
Каладзе Н. Н., Рыбалко О. Н., Вальдхейм Т. А. ПОСЛЕДСТВИЯ БЕССИМПТОМНОЙ ФОРМЫ COVID-19 У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В КРЫМСКОМ РЕГИОНЕ.....	27
Kaladze N. N., Rybalko O. N., Waldheim T. A. CONSEQUENCES OF THE ASYMPTOMATIC FORM OF COVID-19 IN YOUNG CHILDREN IN THE CRIMEAN REGION.....	27
Яцков И. А., Белоглазов В. А., Шадчнева Н. А., Шадуро Д. В., Зяблицкая Е. Ю., Кунитская Ю. Е., Голованов А. В. ЗАВИСИМОСТЬ ОТВЕТА НА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ SARS-COV-2-ПОРАЖЕНИИ ЛЁГКИХ	32
Yatskov I. A., Beloglazov V. A., Shadchneva N. A., Shaduro D. V., Zyablitskaya E. Yu., Kunitskaya J. E., Golovanov A. V. DEPENDENCE OF RESPONSE TO ANTI-INFLAMMATORY THERAPY ON ENDOTOXINEMIA AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN ACUTE SARS-COV-2-INFECTED LUNGS	32
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER	
Бобрышева А. В., Крюгер Е. А., Рымаренко Н. В., Щедрова О. В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННОГО РАБДОМИОЛИЗА У ПОДРОСТКА В ПРАКТИКЕ ИНФЕКЦИОНИСТА.....	42

Bobrysheva A. V., Kruger E. A., Rymarenko N. V., Shchedrova O. V.	
PECULIARITIES OF THE CURRENT OF HEREDITATED RABDOMYOLYSIS IN ADOLESCENTS IN THE PRACTICE OF AN INFECTIONIST.....	42

В ПОМОЩЬ ОРГАНИЗАТОРУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

TO HELP THE ORGANIZER OF HEALTH CARE

Курмангулов А. А., Княжева Н. Н., Решетникова Ю. С.	
ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ПРОСТРАНСТВЕННОГО РАЗМЕЩЕНИЯ НАВИГАЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ.....	51
Kurmangulov A. A., Knyazheva N. N., Reshetnikova Yu. S.	
BASIC RULES OF SPATIAL POSITIONING OF NAVIGATION IN A MODERN MEDICAL ORGANIZATION.....	51
Третьякова О. С., Заднипрятый И. В.	
ОТЕЧЕСТВЕННАЯ СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	59
Tretyakova O. S., Zadnipryany I. V.	
THE DOMESTIC SYSTEM OF STATE QUALITY CONTROL OF MEDICINES AND MEDICAL DEVICES AT THE PRESENT STAGE.....	59

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Каладзе Н. Н., Сухарева И. А., Рыбалко О. Н.	
БЕСЦЕННОЕ НАСЛЕДИЕ ВИРДЖИНИИ АПГАР.....	69
Kaladze N. N., Sukhareva I. A., Rybalko O. N.	
THE PRICELESS LEGACY OF VIRGINIA APGAR.....	69

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Быков Ю. В., Батурин В. А.	
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СТАДИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА НА ОСНОВАНИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ К В-КЛЕТКАМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	75
Bykov Yu. V., Baturin V. A.	
CLINICAL-LABORATORY STAGING OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS BASED ON THE PRESENCE OF SPECIFIC AUTOANTIBODIES TO PANCREATIC BETA CELLS.....	75

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС, ДЕНСИТОМЕТРИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ОСАНКИ

Галкина О. П., Жиров А. И., Чинай Р. М., Тер-Погосян Н. А.

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Галкина Ольга Петровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: galkina-on-line@mail.ru

For correspondence: Galkina O. P., MD, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: galkina-on-line@mail.ru

Information about authors:

Galkina O. P., <http://orcid.org/0000-0002-8153-0999>

Zhirov A. I., <http://orcid.org/0000-0003-3045-3409>

Chinai R. M., <http://orcid.org/0000-0003-1868-4802>

Ter-Pogoyan N. A., <http://orcid.org/0000-0002-8355-9293>

РЕЗЮМЕ

Заболевания пародонта остаются острой проблемой стоматологии в силу их распространенности. В патогенезе пародонтита центральное место занимают обменные теории. Поэтому многие исследования направлены на изучение нарушений кальциево-фосфорного обмена, в частности – остеопороза. Обследовано 44 подростка с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), страдающих нарушением осанки (НО). Изучали стоматологический статус, показатели ультразвуковой денситометрии и уровни маркеров костного обмена (остеокальцин, дезоксипиридинолин). У подростков с ХГП, страдающих НО, регистрируется высокая частота зубочелюстных аномалий и удовлетворительные показатели параклинических индексов. У данного контингента высока вероятность развития остеопенического синдрома: снижен индекс прочности костной ткани, отмечается тенденция к разобщенности процессов формирования и резорбции костной ткани по уровням костных маркеров. ХГП и НО у подростков являются коморбидными состояниями, что подтверждается коррелятивными связями параклинических индексов с показателями денситометрии и маркерами костного обмена. Подростки 15-16-летнего возраста с ХГП на фоне НО нуждаются в ранних диагностических и лечебно-профилактических мероприятиях с целью предупреждения прогрессирования патологии тканей пародонта и позвоночника.

Ключевые слова: пародонтит, костный метаболизм.

DENTAL STATUS, DENSITOMETRY AND METABOLIC INDICATORS IN ADOLESCENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS IN THE BACKGROUND OF POSTURE DISORDER

Galkina O. P., Zhirov A. I., Chinai R. M., Ter-Pogoyan N. A.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Periodontal diseases remain an acute problem in dentistry due to their prevalence. In the pathogenesis of periodontitis, exchange theories occupy a central place. Therefore, research is aimed at studying disorders of calcium-phosphorus metabolism, in particular - osteoporosis. The study involved 44 adolescents with chronic generalized periodontitis (CGP), suffering from impaired posture (IP). Dental status, ultrasound densitometry parameters, and levels of bone metabolism markers (osteocalcin, deoxypyridinoline) were studied. In adolescents with CGP, suffering from IP, a high frequency of dentoalveolar anomalies and satisfactory parameters of paraclinical indices are recorded. This contingent has a high probability of developing osteopenic syndrome: the bone tissue strength index is reduced, the tendency to dissociation of the processes of bone tissue formation and resorption according to the levels of bone markers. CGP and IP in adolescents are comorbid conditions, which is confirmed by correlations between paraclinical indices and densitometry and bone metabolism markers. Adolescents 15-16 years of age with CGP on the background of IP need early diagnostic and treatment-and-prophylactic measures to prevent the progression of pathology of periodontal and spinal tissues.

Key words: periodontitis, bone metabolism.

Заболевания пародонта остаются острой проблемой отечественной и зарубежной стоматологии в силу их распространенности до 100%

среди населения всех возрастных групп. Установлено, что в детском и подростковом возрасте хронический пародонтит (код МКБ-10: K05.3)

диагностируется в 4 раза чаще, чем хронический катаральный гингивит [1]. Общеизвестна роль местных факторов в развитии хронического генерализованного пародонтита (ХГП). Однако особое внимание отводится наличию сопутствующей соматической патологии. Необходимо учитывать тот факт, что все системные заболевания, изменяя реактивность организма, способствуют возникновению или прогрессированию заболеваний тканей пародонта, усугубляют их течение [2; 3; 4].

В современных представлениях о развитии ХГП центральное место занимают обменные теории. Поэтому исследования последних лет направлены на изучение нарушений кальциево-фосфорного обмена, среди которых наиболее распространен остеопороз. Истоки остеопороза, как известно, заложены в детском и подростковом возрасте (10-16 лет). Именно в этот период происходит накопление 45% генетически детерминированной костной массы, составляя к концу пубертата 86% всей костной массы взрослого организма [5]. И сегодня особо настораживает тот факт, что у подростков частота остеопений колеблется от 45 до 58%. Таким образом, подростковый возраст – это последний возрастной период, когда крайне необходима и вполне возможна эффективная профилактика остеопении и остеопороза [6].

Согласно оценке экспертов ВОЗ, заболевания костной системы находятся на четвертом месте по медико-социальной значимости. Одно из первых ранговых мест среди нарушений опорно-двигательного аппарата занимает сколиоз (от 1% до 53%). Характерной его особенностью является прогрессирование, особенно в подростковом периоде, несмотря на систематическое лечение. Литературные данные свидетельствуют о структурно-функциональной взаимосвязи состояния тканей пародонта и костной системы опорного скелета. Альвеолярная кость, являясь звеном костно-мышечной системы, претерпевает те же метаболические преобразования, происходящие в костной ткани (КТ) организма. Изменения в тканях пародонта происходят в результате биохимических, эндокринных, иммунологических, генетически обусловленных реакций. Эти же реакции лежат в основе учения о сколиозе [7]. Сколиоз – боковое искривление позвоночника, возникающее в силу различных причин. Согласно классификации В.Д. Чаклина (1965) выделяют четыре степени заболевания в зависимости от формы и угла искривления. При I степени угол искривления позвоночника составляет от 1 до 10°. На начальных стадиях заболевания, когда деформация до 5°, травматологи-ортопеды расценивают его как неструктурное, функционально обратимое состояние. Такие изменения условно рассма-

тривают как «0» степень сколиоза и определяют собственно как нарушение осанки (НО) [8]. Код МКБ-10 – M43.8 (другие уточненные дорсопатии). По данным литературы распространенность НО среди детей и подростков составляет от 30% до 95%. Вследствие этого патология приобретает масштаб общепедиатрической проблемы [9; 10].

Исходя из выше изложенного, для стоматологов представляется актуальным изучение проблемы ХГП у детей с НО особо пристально с 15-16-ти летнего возраста, так как к этому возрасту происходит окончательное формирование структуры КТ и можно отследить состояние межальвеолярных перегородок, которые в норме четко ограничены кортикальной пластинкой. При начальных стадиях заболевания тканей пародонта традиционные рентгенологические исследования не являются средством ранней диагностики остеопении и остеопороза. Визуально зарегистрировать на рентгенограмме уменьшение плотности КТ можно лишь при ее снижении более чем на 25-30%. Диагностику структурно-функциональных нарушений КТ целесообразно проводить при помощи ультразвукового остеоденситометра [11]. Более показательными для регистрации состояния костного метаболизма являются маркеры остеогенеза и остеорезорбции. Их определение позволяет оценить процессы, протекающие в КТ как челюстно-лицевой области, так и в костной системе в целом [12].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей стоматологического статуса, показателей денситометрии и маркеров костного метаболизма у подростков, страдающих нарушениями осанки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 44 подростка в возрасте 15-16-ти лет с ХГП легкой степени тяжести, страдающих НО. Диагноз соматической патологии устанавливался специалистами-ортопедами по классификации В. Д. Чаклина. НО – привычное непринужденное положение тела, сохраняемое в покое и движении, основанное на условных рефлексах, приобретенных и закрепленных в процессе жизни, выявляемое стоя или при кинетических нагрузках, проходящее в положении лежа, носит С-образный характер. Угол искривления оси позвоночника – до 5°. Контрольную группу (КГ) составили 20 практически здоровых подростков, сопоставимых по возрасту и гендерному признаку.

Проводился стоматологический осмотр по общепринятой схеме. Определяли уровень гигиены рта (индекс ОНИ-S Green-Vermillion), степень воспаления десны (индекс РМА в модификации Parma), индекс кровоточивости межзубных сосочков (РВІ, Saxer и Muhlemann, 1975), паро-

донтальный индекс (PI, Rassel), коммунальный пародонтальный индекс (CPI). Диагноз ХГП подтверждался рентгенологически (ортопантомограммы) на основании расширения периодонтальной щели в области шеек зубов, деструкции кортикальной пластинки, явлений остеопороза, снижения высоты межальвеолярных перегородок. Структурно-функциональное состояние КТ изучали при помощи ультразвукового остеоденситометра «Achilles+» (Lunar-General Electric Medical Systems, США) на пяточной кости. Определяли ультразвуковые параметры: скорость распространения ультразвука (SOS, м/с – характеризует эластичность и плотность кости), широкополосное ослабление ультразвука (BUA, дБ/МГц – характеризует потерю интенсивности ультразвука в среде его распространения, зависит от количества, размеров и пространственной ориентации трабекулярной КТ; индекс прочности КТ (STF, % – вычисляется на основе показателей SOS и BUA, является показателем состояния губчатой КТ). Изменения органического матрикса КТ регистрировали по уровням биохимических маркеров ремоделирования кости – остеокальцина (ОКЦ, маркер формирования КТ) и дезоксипиридинолина (ДПД, маркер резорбции КТ). Количественное содержание ОКЦ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы N-MID Osteocalcin (Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Канада). Количественное содержание ДПД в утренней моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Metra DPD EIA kit (Quidel Corporation, США) в соотношении с содержанием креатинина в этой же

порции мочи. Статистический анализ проводили с помощью статистической программы Statistica 6.0 (Statsoft, США). Достоверность различий при правильном распределении признака определялось с помощью Т-теста для зависимых и независимых выборок. При распределении параметров не по закону Гаусса для оценивания меры соответствия полученных данных применяли критерий согласия Пирсона (χ^2), сравнение данных взаимосвязанных совокупностей проводили с использованием парного критерия Вилкоксона, а между группами с независимыми вариантами – U теста Манна-Уитни. Для выявления связи между исследуемыми показателями рассчитывались коэффициенты корреляционного анализа, в том числе непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При опросе подростков было установлено, что 86,36% (n=38) предъявляют какие-либо жалобы со стороны зубочелюстной системы. В частности, на «некрасивые кривые зубы» – 40,91% (n=18), неприятный запах изо рта – 18,18% (n=8), кровоточивость десны при чистке зубов – 54,54% (n=24), кровоточивость десны при приеме жесткой пищи – 4,55% (n=2), наличие кариозных полостей – 38,63% (n=17). Было выявлено, что лишь 43,18% (n=19) из опрошенных лиц систематически соблюдают рациональную гигиену рта и всего 34,09% (n=15) знают и умеют правильно чистить зубы.

В ходе проведения стоматологического обследования у пациентов был определен следующий стоматологический статус (табл.1).

Таблица 1

Стоматологический статус подростков с хроническим генерализованным пародонтитом, страдающих нарушением осанки (M±SD)

Показатель	Значение показателя		
	В группе (n=44)	Мальчики (n=18)	Девочки (n=26)
Частота регистрации аномалий прикрепления мягких тканей (абсолютное значение / %)	15 / 34,09	9 / 60	6 / 40
Частота регистрации мелкого преддверия рта (абсолютное значение / %)	14 / 31,82	8 / 57,14	6 / 42,86
Зубочелюстные аномалии	30 / 68,18	17 / 56,67	13 / 43,33
Индекс Green-Vermillion (баллы)	1,29±0,06	1,42±0,07 p<0,05	1,2±0,08 p<0,05
Индекс PBI (баллы)	0,8±0,05	0,91±0,08 p<0,05	0,72±0,05 p<0,05
Индекс PMA (%)	18,21±0,45	18,25±0,93	18,18±0,43
Пародонтальный индекс PI (баллы)	0,58±0,02	0,62±0,05	0,56±0,02
Индекс CPI (баллы)	0,92±0,04	0,86±0,05 p<0,05	1,01±0,07 p<0,05

Примечание: p - достоверность отличий между показателями мальчиков и девочек.

Среди аномалий прикрепления мягких тканей отмечали укороченные уздечки губ и языка. В группу зубочелюстных аномалий вошли аномалии положения отдельных зубов и групп зубов, а также патологический прикус.

В результате анализа прицельных рентгенограмм, ортопантограмм были выявлены изменения: единичные очаги остеопороза и нарушение контура компактной пластинки – в 79,55% (n=35), диффузные очаги остеопороза и локально участки деструкции кортикальной пластинки – 20,45% (n=9).

Анализ ультразвуковых показателей структурно-функционального состояния КТ у подростков с ХГП и НО в сравнении с данными таблицы возрастного-половых нормативов (нормы) для детей

позволил установить снижение всех показателей денситометрии, что свидетельствовало о структурно-функциональных изменениях КТ у обследуемого контингента.

Выраженность остеопении и остеопороза, согласно рекомендациям ВОЗ, оценивали по T-критерию в величинах SD от пиковой костной массы лиц соответствующего пола и возраста. SD до -1 трактовали как норма, от -1 до -2,5 как остеопения, более -2,5 – остеопороз.

В группе обследованных подростков ультразвуковые параметры были снижены в сравнении с показателями КГ (табл. 2). Следует отметить, что показатель STF пределах возрастной нормы был зарегистрирован у 36 (81,82%) человек. Остеопения выявлена у 8 (18,18%) человек.

Таблица 2

Показатели денситометрии у подростков с ХГП на фоне нарушения осанки (M±SD)

Группы \ Показатели	STF, %	BUA, дБ/МГц	SOS, м/с
Всего (n=44)	81,55±6,50 p<0,05	102,25±8,33	1548,05±18,24 p<0,05
Юноши (n=18)	82,44±7,95	103,22±7,68	1549,00±20,42
Девушки (n=26)	80,92±5,37 p<0,05	101,58±8,84	1547,38±16,96 p<0,05
Контрольная группа (n=20)	86,15±8,33	104,25±7,73	1560,65±21,30

Примечание: p - достоверность отличий в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

Уровни маркеров костного метаболизма у подростков с ГП на фоне нарушения осанки (M±SD)

Группы \ Показатели	Остеокальцин, нг/мл	Дезоксипиридинолин, нмольДПД/ммольCr
Всего (n=44)	81,41±0,98 p<0,001	41,55±1,78 p<0,05
Юноши (n=18)	82,07±1,66 p<0,001	40,63±3,08 p<0,001
Девушки (n=26)	80,95±1,21 p<0,001	42,18±2,17 p<0,01
Контрольная группа (n=20)	96,66±2,17	31,43±1,72
Возрастная норма	93,4±14,1	Не более 59

Примечание: p - достоверность отличий в сравнении с контрольной группой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опрос подростков с ХГП на фоне НО выявил высокую степень неудовлетворенности уровнем стоматологического здоровья. Наряду с этим регулярно проводят индивидуальные санитарно-гигиенические мероприятия стоматологического характера всего лишь одна треть обследуемых лиц. Это свидетельствует о необходимости систематической организации лечебно-профилактических мероприятий и просветительной работы среди данного контингента.

Высокая частота регистрации аномалий челюстно-лицевой области в значимой мере отражает недостаточность ортодонтической помощи детям в раннем школьном возрасте. Также значительная частота аномалий прикрепления мягких тканей рта, мелкого преддверия рта и зубочелюстных аномалий у подростков с ХГП и НО позволяет предположить об их доминирующей роли в структуре этиологических факторов развития воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. Необходимо акцентировать внимание врачей-ортодонтов на детей с НО, осо-

бенно в период смены прикуса. Данная тактика позволит профилактировать и минимизировать аномальные орофациальные состояния, а также выявить на ранних стадиях развития ХГП.

Анализируя индекс гигиены рта, на первый взгляд имеющего невысокое значение и соответствующего «удовлетворительному» уровню, мы пришли к выводу, что в 15-16-тилетние подростки могут иметь лучший показатель. Значение индекса в 1,4-1,6 баллов соответствует количеству зубного налета более чем на 1/3-ти поверхности зуба, что не так уж и мало. Поэтому регулярная контролируемая чистка зубов у детей с ХГП и НО, обучение культуре пользования дополнительными средствами гигиены рта (флоссы, ирригатор, браши) будут способствовать снижению количества зубных отложений. Достоверное различие показателей у мальчиков и девочек ($p < 0,05$) свидетельствовало о необходимости более убедительной мотивации и пристального контроля к мальчикам при обучении их гигиеническим навыкам.

Индекс кровоточивости межзубных сосочков РВІ в целом соответствовал «единичному, точечному кровотечению», что было сопоставимо со степенью тяжести симптоматического гингивита (значение индекса РМА – «легкая степень гингивита») и количеством секстантов с кровоточивостью по индексу СРІ, а также выраженностью воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта (значение индекса РІ – «начальная степень пародонтита»).

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем гигиены рта и параклиническими индексами – РВІ ($r=0,68$), РМА ($r=0,72$), РІ ($r=0,7$), СРІ ($r=0,73$) ($p < 0,001$). Снижение традиционно «очень высокой» и «высокой» корреляции между уровнем гигиены рта и индексом кровоточивости до «средней» силы отражало влияние на показатель индекса РВІ иных факторов, в том числе, предположительно, и фоновой патологии.

Анализ показателей денситометрии выявил следующее. Сигмальное отклонение было $-0,46$, что менее -1 и допустимо в пределах нормы. У юношей и девушек $-SD$ составило $-0,37$ и $-0,52$ соответственно. Теоретически, снижение STF в пределах допустимого значения не представляет обеспокоенности. Тем не менее, достоверное изменение показателя в абсолютном значении ($p < 0,05$) в сравнении с практически здоровыми детьми, побуждает к более глубокому изучению механизмов костного обмена у данного контингента и проведению ранних профилактических мероприятий.

Отрицательная динамика ВUА регистрировалась только в числовом значении и не была достоверной ($p > 0,05$). Однако тенденция к раз-

витию процессов нарушения архитектоники КТ и значимому снижению плотности КТ вероятна. Поэтому можно предположить, что, аналогичные процессы перестройки возможны также и в альвеолярной кости. Достоверное снижение показателя SOS ($p < 0,05$), свидетельствовало об уменьшении эластичности кости, что отражало отрицательный вектор в процессе формирования микроархитектоники КТ в целом. Представленные результаты денситометрического исследования, по нашему мнению, можно трактовать как угрозу развития остеопенического синдрома у подростков с ХГП, страдающих НО.

Выявлена обратная корреляционная связь между STF и параклиническими индексами – средней силы с РВІ ($r=-0,58$) и СРІ ($r=-0,53$) ($p < 0,001$) и высокой силы с РМА ($r=-0,72$) и РІ ($r=-0,7$). Это, по нашему мнению, свидетельствовало о коморбидности патологии тканей пародонта и позвоночника.

Наиболее информативно изменения костно-мышечной системы отражали маркеры костного метаболизма. Регистрировалось достоверное снижение концентрации остеокальцина ($p < 0,001$) – специфического маркера образования кости и повышение дезоксипиридинолина – стабилизирующей поперечной связи между молекулами костного коллагена ($p < 0,05$). Анализируя эти показатели комплексно, мы обратили внимание на то, что ДПД хоть и был выше в сравнении с КГ, но не достигал верхней границы допустимой лабораторной нормы. То есть, скорость резорбции КТ у подростков с ХГП на фоне НО можно рассматривать как физиологическую, с вероятной тенденцией к ускоренной. В то же время значение ОКЦ было ниже не только с КГ, но и с возрастной нормой ($p < 0,001$). Учитывая то, что ОКЦ крови – результат синтеза, а не результат освобождения маркера из кости при резорбции, можно констатировать о замедлении функциональной активности остеобластов и снижении темпов костеобразования. Исходя из полученных результатов, представляется вероятным говорить о формировании разобщения синтеза и резорбции КТ.

Корреляция биохимических маркеров с параклиническими индексами имела обратную «среднюю» сопряженность с ОКЦ и прямую «среднюю» – с ДПД. ОКЦ с индексом РІ демонстрировали обратную «высокую» связь ($r=-0,7$). С показателями денситометрии по значениям ВUА и STF маркер ОКЦ имел «высокую» прямую корреляционную связь (соответственно $r=0,8$ и $r=0,87$). Это подтверждало предполагаемое развитие изменений архитектоники КТ по результату ультразвукового исследования. ДПД был наиболее сопряжен с STF ($r=-0,7$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков с ХГП, страдающих НО, регистрируется высокая частота зубочелюстных аномалий и удовлетворительные показатели параклинических индексов. У данного контингента высока вероятность развития остеопенического синдрома. ХГП и НО у подростков являются коморбидными состояниями, что подтверждается коррелятивными связями параклинических индексов с показателями денситометрии и маркерами костного обмена. Подростки 15-16-летнего возраста с ХГП на фоне НО нуждаются в ранних диагностических и лечебно-профилактических мероприятиях с целью предупреждения прогрессирования патологии тканей пародонта в частности, и костно-мышечной системы в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков Н. М., Гонтарев С. Н., Гонтарева И. С., Замулин Д. О. Диагностика хронического пародонтита у детей по информативным иммунологическим показателям. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2019;42(4):459-469.
2. Галкина О. П. Стоматологический статус больных ювенильным ревматоидным артритом. Научный вестник Крыма. 2016;2(2):9.
3. Соболева Н. Н., Молоков В. Д., Состояние пародонта у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, в зависимости от тяжести течения основного заболевания и его длительности. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010;97(6):206-208.
4. Галкина О. П. Особенности клинических проявлений хронического катарального гингивита у больных ювенильным ревматоидным артритом. Крымский терапевтический журнал. 2017;33(2):41-44.
5. Щеплягина Л. А. Эффективность применения препаратов кальция в подростковом возрасте. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2008;(2):86-89.
6. Сафронова А. И., Ларионова З. Г., Куркова В. И., Тоболева М. А., Алешина И. В., Дмитриева С. А., Конь И. Я. Костная прочность у дошкольников и школьников Москвы. Вопросы питания. 2016;85(S2):171.
7. Галкина О. П. Генерализованный пародонтита как проявление системного остеопороза. Вестник физиотерапии и курортологии. 2006;12(4):58-62.
8. Казьмин А. И., Кон И. И., Беленький В. Е. Сколиоз. М.: Медицина, 1981.
9. Чечельницкая С. М., Котик Л. И., Делягин В. М. Нарушение осанки как общепедиатрическая проблема. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2011;(4):5-7.
10. Батршин И. Т., Каплина В. И. Формирование многоплоскостного нарушения осанки. Вестник восстановительной медицины. 2009;33(5):79-82.
11. Галкина О. П., Жадько С. И., Кушнир К. Г. Патогенетические аспекты в лечении хронического генерализованного пародонтита у подростков с идиопатическим сколиозом. Стоматология детского возраста и профилактика. 2019;19(1):21-25.
12. Галкина О. П. Уровень маркеров костного метаболизма у подростков с генерализованным пародонтитом на фоне деформации позвоночника. Вестник стоматологии. 2013;84(3):30-33.

REFERENCES

1. Agarkov N. M., Gontarev S. N., Gontareva I. S., Zamulin D. O. Diagnosis of chronic periodontitis in children by informative immunological indicators. Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2019;42(4):459-469. (In Russ.). doi:10.18413/2075-4728-2019-42-4-459-469
2. Galkina O. P. Dental status of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Scientific Bulletin of Crimea. 2016;2(2):9. (In Russ.).
3. Soboleva NN, Molokov VD, The state of periodontal disease in children with type 1 sugar diabetes, depending on the severity of the underlying disease and its duration. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2010;97(6):206-208. (In Russ.).
4. Galkina O. P. Features of the clinical manifestations of chronic catarrhal gingivitis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Crimean therapeutic journal. 2017;33(2):41-44. (In Russ.).
5. Shcheplyagina L. A. The effectiveness of calcium supplements in adolescence. Pediatrics. Supplement to the Consilium medicum journal. 2008;(2):86-89. (In Russ.).
6. Safronova A. I., Larionova Z. G., Kurkova V. I., Tobileva M. A., Aleshina I. V., Dimitrieva S. A., Horse I. Ya. Bone strength in preschoolers and schoolchildren in Moscow. Nutrition issues. 2016;85(S2):171. (In Russ.).
7. Galkina O. P. Generalized periodontitis as a manifestation of systemic osteoporosis. Physiotherapy and balneology bulletin. 2006;12(4):58-62. (In Russ.).
8. Kazmin A. I., Kon I. I., Belenky V. E. Scoliosis. Moscow: Medicine, 1981. (In Russ.).
9. Chechelniczkaya S. M., Kotik L. I., Delyagin V. M. Violation of posture as a general pediatric problem. Pediatrics. Supplement to the Consilium medicum journal. 2011;(4):5-7. (In Russ.).
10. Batrshin I. T., Kaplina V. I. Formation of multiplanar posture disorders. Herald of restorative medicine. 2009;33(5):79-82. (In Russ.).

11. Galkina O. P., Zhadko S. I., Kushnir K. G. Pathogenetic aspects in the treatment of chronic generalized periodontitis in adolescents with idiopathic scoliosis. *Pediatric dentistry and prevention*. 2019;19(1):21-25. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3031-2019-19-69-21-25(In Russ.).

12. Galkina O. P. Level of markers of bone metabolism in adolescents with generalized periodontitis on the background of spinal deformity. *Dentistry Bulletin*. 2013;84 (3):30-33/ (In Russ.).

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЕ ПРИ НАЧАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕТАБЛОКАТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ

Коробова А. А., Иошина Н. Н., Кушнир Г. М.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Коробова Анна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: korobova_anya@mail.ru

For correspondence: Anna A. Korobova, PhD, associate professor of the department of nervous diseases and neurosurgery, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: korobova_anya@mail.ru

Information about authors:

Korobova A. A., <http://orcid.org/0000-0002-4454-614X>

Ioshina N. N., <http://orcid.org/0000-0003-1843-9268>

Kushnir G. M., <http://orcid.org/0000-0002-9237-4629>

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия не перестает быть одним из ведущих факторов риска развития как только острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения. Эффективная коррекция артериального давления и ранних проявлений хронической ишемии мозга является актуальной проблемой оказания медицинской помощи данной категории больных. В статье представлен анализ характера когнитивных нарушений, возникающих вследствие церебральной дисциркуляции при артериальной гипертензии с оценкой эффективности терапии бета-блокаторами для лечения описанных расстройств и, соответственно предложены показания к определению целевой группы больных, потенциально подходящих для лечения бета-блокаторами. С целью коррекции артериального давления больным с хронической ишемией мозга назначался бета-блокатор небиволол. Предварительно проводилась оценка бета-адренореактивности в соответствии от величины которой все пациенты были разделены на две группы. Через 3 месяца лечения оценивались результаты суточного мониторинга АД, субъективная оценку самочувствия, динамика неврологического статуса, гемодинамических показателей, данных нейропсихологического обследования. В результате отмечено улучшение нейропсихологических и гемодинамических показателей, а также нормализация или тенденция к значимому снижению АД по данным суточного мониторирования и уменьшение утреннего подъема АД в группе больных с высокой адренореактивностью, что свидетельствует об эффективности бета-блокаторов для лечения хронической ишемии мозга у пациентов данной группы.

Ключевые слова: адренореактивность, артериальная гипертензия, бета-блокаторы, хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения.

COGNITIVE IMPAIRMENT IN INITIAL CEREBRAL DISCIRCULATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BETABLOCKERS AT VARIOUS ADRENOREACTIVITY

Korobova A. A., Ioshina N. N., Kushnir G. M.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Arterial hypertension continues to remain a risk factor not only for acute cerebral discirculation but for the development of chronic brain ischemia as well. Adequate management of arterial hypertension and of early manifestations of chronic brain ischemia is an urgent problem of healthcare for such patients. The article presents analysis of the type of cognitive disorders resulting from cerebral discirculation in hypertension patients using the evaluation of the effectiveness of beta-blocker therapy for the treatment of the described disorders and, accordingly, indications are proposed for determining the target group of patients potentially suitable for treatment with beta-blockers. In order to correct blood pressure, patients with chronic brain insufficiency were prescribed the beta-blocker nebivolol. A preliminary assessment of beta-adrenoreactivity was carried out and this allowed to divide patients into two groups. After 3 months of treatment, the results of daily blood pressure monitoring, subjective assessment of well-being, dynamics of neurological status, hemodynamic parameters, neuropsychological examination data were evaluated. As a result, there was an improvement in neuropsychological and hemodynamic parameters, as well as normalization or a tendency to a significant decrease in blood pressure according to daily monitoring and a decrease in morning rise in blood pressure in a group of patients with high adrenoreactivity. This indicates the effectiveness of beta-blockers for the treatment of chronic cerebral ischemia in patients of this group.

Key words: adrenoreactivity, arterial hypertension, beta-blockers, chronic brain ischemia, cognitive impairment.

В связи с постоянным ростом во всем мире проблема сосудистых заболеваний головного мозга становится все более актуальной [1-5]. Коррекция артериальной гипертензии, как одного из факторов риска, позволяет избежать не только развития острых мозговых катастроф, но и повлиять на формирование хронических нарушений мозгового кровообращения, одним из проявлений которых является прогрессирующее нарушение когнитивных функций вплоть до сосудистой деменции.

Именно ранняя диагностика и лечение начальных проявлений хронической ишемии мозга, а соответственно, как одной из причин - артериальной гипертензии (АГ) – это один из важных аспектов оказания медицинской помощи данной категории пациентов [2-6].

Головной мозг является одним из органов-мишеней, страдающих вследствие АГ. Кроме повышения риска цереброваскулярных катастроф АГ влияет на риск развития бессимптомной церебральной ишемии. По данным клинических исследований около четверти пациентов с артериальной гипертензией имеют по меньшей мере один лакунарный очаг в головном мозге [7]. Кроме того, наличие артериальной гипертензии прямо пропорционально связано с риском образования лейкоареоза в головном мозге. Согласно данным, полученным в исследовании LADIS, что подтверждается нашими исследованиями, АГ наряду с возрастом является значимым предиктором церебральной дисциркуляции [8]. Таким образом, именно снижение перфузии в тканях чаще всего является следствием длительной некорректируемой АГ.

Доказано, что когнитивное снижение является одним из патогномичных проявлений повреждения головного мозга при повышении артериального давления. Это позволяет нам рассматривать когнитивную дисфункцию как маркер патологических церебральных изменений при АГ. Мы видим, что среди пациентов с повышенным артериальным давлением когнитивное снижение значительно ниже, чем в популяции. Такие изменения выявляются у 73,7% пациентов с артериальной гипертензией [9-11].

Метаанализ имеющихся исследований показывает, что некорректируемая артериальная гипертензия является фактором риска развития когнитивных расстройств различной степени тяжести. Выявлена зависимость между риском развития деменции и высоким уровнем системного артериального давления [12; 13]. Кроме того, имеется статистически достоверная прямая взаимосвязь величин с уровнем систолического артериального давления и вероятностью развития когнитивного дефицита. При подъеме систолического артери-

ального давления на каждые 10 мм рт.ст. частота эмоционально-поведенческих и когнитивных расстройств возрастает в среднем на 12 % [14].

Высшие нервные функции нарушаются при повышении артериального давления вследствие нескольких параллельно происходящих процессов. Снижение кровоснабжения проявляется как развитием лакунарных инфарктов, так и прогрессированием диффузных изменений глубинных структур головного мозга. Наиболее характерное расположение гипертензивных лакунарных инсультов - это подкорковые образования. Благодаря функциональной связи с лобными отделами при нарушении кровоснабжения в подкорковых структурах происходит вторичная дезорганизация передних отделов головного мозга. Биохимические гипоксические изменения, приводящие к дисфункции церебрального эндотелия, развиваются в результате гемодинамической перегрузки сосудистой стенки артерий малого калибра, которые в головном мозге представлены пенетрантными артериями, снабжающими кровью глубинные отделы мозга, что патогенетически обуславливает диффузные изменения белого вещества. Нарушение синтеза физиологических концентраций оксида азота и его биодоступности играет важнейшую роль в механизмах инициации и дальнейшем каскаде эндотелиальной дисфункции, что может вызывать преобладание вазоконстрикторных реакций и гипоперфузии в глубинных мозговых структурах. Высвобождающиеся при этом цитокины стимулируют экспрессию адгезивных молекул ICAM-1. Немаловажное значение в развитии лейкоареоза, вероятно, также принадлежит повреждению гематоэнцефалического барьера из-за повреждения эндотелия. При хронической ишемии головного мозга развивается лейкоареоз, сопровождающий нарушения ауторегуляции церебрального кровотока, артериосклеротических, протромботических изменений и увеличения проницаемости гемато-энцефалического барьера.

При хронической церебральной недостаточности возникают когнитивные, эмоционально-поведенческие и двигательные симптомы [14; 15]. На первый план клинической картины обычно выходят такие корковые расстройства, как нарушение управляющих, исполнительных или регуляторных функций. К таким функциям относят устойчивость внимания, переключаемость внимания и целеполагание. Устойчивость внимания – это возможность сохранения целенаправленности познавательной деятельности и поведения. Данная функция связана с орбитофронтальной корой. В поведении пациентов появляется импульсивность, снижается критика. Переключаемость представляет собой способность перехода от одной цели к другой. За эту способность отвечают

структуры дорсолатеральной лобной коры. При нарушениях описанной функции появляются инертность и персеверации. Целеполагание - это способность определять цель своей деятельности. За эту функцию отвечают клетки переднего полюса лобных долей. При ее дисфункции снижается активность психических процессов, способность контроля и построения программы, мотивация и инициатива, появляется эмоциональная индифферентность. Появление одного или нескольких описанных признаков потери контролирующих функций коры обуславливает развитие дефицита высших корковых функций при артериальной гипертензии [14; 16]. Также возможны нарушения пространственных функций, выявляемые при исследовании функций гнозиса и праксиса. Агнозия и апраксия характерны для сосудистой деменции и редко возможны у больных с легкими и умеренными когнитивными нарушениями [15]. Нарушается в первую очередь кратковременная память у данной категории больных. Ввиду сохранности запоминания и хранения информации больным помогают подсказки при определении мнестической функции, что свидетельствует о нарушении функции воспроизведения информации [16; 17; 18]. Речевые расстройства при отсутствии инсультов в анамнезе чаще всего не отмечаются.

Одним из наиболее доказанных способов лечения сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является применение бета-адреноблокаторов. В ряде случаев демонстрируются различные типы ответа на гипотензивную терапию, таким образом, возникает необходимость обоснования методов, используемых для оценки эффективности бета-блокаторов, в том числе, в зависимости от бета-адренорецепции клеточных мембран [19; 20; 21; 22].

Целью нашего исследования являлась оценка изменений когнитивных функций при артериальной гипертензии и определение диагностического значения изучения уровня бетаадренореактивности пациентов, предложенное для прогнозирования эффективности назначения бетаблокаторов больным с ранними формами недостаточности мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили 100 больных начальными проявлениями хронической ишемии мозга на фоне мягкой и умеренной артериальной гипертензии, из них 57 женщин и 43 мужчины в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст $55,3 \pm 4,9$ лет). Группа контроля включала 20 человек без признаков мозговой дисциркуляции и была сопоставима по половым и возрастным показателям.

Критерии исключения: больные с тяжелой АГ, при которой монотерапия является малоэффективной, уровень бета-адренорецепции менее 20 у.е. и ЧСС ниже 70 в минуту, так как такие больные плохо переносят назначения бета-блокаторов.

Диагностика хронической ишемии головного мозга проводилась при наличии прогрессирования заболевания путем выявления причинно-следственной связи между признаками поражения головного мозга и нарушением церебрального кровоснабжения. Больные проходили комплексное обследование, включавшее оценку неврологического, нейропсихологического, эмоционального, вегетативного и общесоматического статуса наряду с ультразвуковым исследованием сосудов головы и шеи и суточным мониторингом артериального давления. Оценка выраженности головной боли и головокружения проводилась с помощью визуальной аналоговой десятибалльной шкалы, где 10 баллов означало невыносимую интенсивность, а 0 баллов - отсутствие жалоб (шкала Уэйна). При нейропсихологическом исследовании использовались исследования пространственного праксиса и логического мышления по А.Р. Лурии, короткая шкала оценки психического статуса MMSE. Определение эмоционального статуса пациента включало в себя определение уровней депрессии (тест Бека) и тревоги (опросник Спилбергера-Ханина) в баллах. Исходный вегетативный статус исследовался с помощью опросника Вейна.

Наряду с клинико-неврологическим обследованием всем пациентам определяли уровень бета-адренореактивности. Уровень активных бета-рецепторов определялся по методике, основанной на факте торможения гемолиза эритроцитов в гипоосмотической среде. При этом средний уровень бета-рецепции составлял 20-40 у.е., а высокий - более 40 у.е., что соответственно свидетельствовало о высокой (при бета-адренорецепции 20-40 у.е.) или низкой адренореактивности (более 40 у.е.) [21; 22].

Пациентам проводили амбулаторный суточный мониторинг АД (СМАД). Показатели церебральной гемодинамики изучались при мониторинге динамики показателей ультразвуковой доплерографии с применением линейных датчиков с частотой 5-12 МГц, конвексных датчиков 2 МГц и фазированного секторного датчика 2-4 МГц. Использовались стандартные методики транскраниальной доплерографии и исследования экстракраниальных отделов магистральных артерий головы. Проводилась оценка геометрии сосудов, толщины комплекса интима-медиа, формы пульсовой волны, спектрального распределения потока и скорость кровотока во всех фазах сердечного цикла оценивалась с помощью индексов сопро-

тивления (RI, индекс Пурселя) и пульсации (PI, индекс Гослинга), позволяющие судить о состоянии периферического сопротивления.

Оценивалось влияние медикаментозной терапии бета-блокатора небиволола, принимаемого 1 раз в сутки, в титруемой дозе от 2,5 мг до 7,5 мг на состояние неврологического, нейропсихологического, эмоционального статуса, состояния церебральной гемодинамики и АД. Курс лечения составлял 50 дней, после чего комплекс исследований повторялся. Анализ результатов исследования проводился с помощью лицензионной программы Microsoft® Office Excel 2003. Средние значения показателей и их ошибки рассчитывались по критериям Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты измерения офисного АД и суточного мониторирования АД отражены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, офисное диастолическое АД умеренно снизилось, но не достигло целевого уровня. Однако в группе больных с высоким уровнем АР нам удалось эффективно снизить артериальное давление у большинства больных (72%), то есть уровень целевого

уровня АД составил менее 140/90 мм рт.ст., в то время как в группе больных с низкой АР – целевой уровень АД достигнут у 33 человек.

При оценки данных суточного мониторирования АД в группе больных с низкой АР отмечалась лишь тенденция к снижению некоторых показателей АД, в то время как у больных высокой АР достоверно снизились среднесуточное САД, среднедневное ДАД; среднесуточная вариабельность САД, дневная и ночная вариабельность САД, ночная вариабельность ДАД. В то же время у больных с низкой АР достоверных изменений не выявлено.

Динамика продолжительности и выраженности утреннего подъема АД по данным мониторинга АД отражена в таблице 2.

В группе больных с низкой АР не обнаружено достоверных изменений утреннего подъема АД, хотя изначально его характеристики меньше отличались от группы контроля, чем в первой группе. У больных же с высокой АР обнаружено достоверное уменьшение величин и особенно резко снизилась и достигла показателей контрольной группы продолжительность утреннего подъема АД.

Выраженность головокружения, шума в голове, головной боли, нарушений сна, утомляемости-

Таблица 1

Показатели офисного АД и результаты суточного мониторирования АД до и после лечения, мм. рт. ст.

Показатель АД	Высокая АР		Низкая АР		Контроль
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Офисное САД	170±2,2	164±4,5	165±5,2	158±2,0	125±2,0
Офисное ДАД	105±4,0	95±3,2*	102±2,0	96±3,4	74±2,0
Среднесуточное САД	163,6±3,0	152±2,3***	160,7±2,6	155±2,5	129±4,2
Среднесуточное ДАД	101±2,4	97±2,2	101±2,4	97±4,2	80±3,7
Среднедневное САД	152±2,8	141±2,1***	152±2,8	152±5,0	124±4,4
Среднедневное ДАД	95±2,3	94±2,3	95±2,3	95±2,3	75±4,0
Среднечасовое САД	144±2,0	140±2,2	144±2,0	140±6,2	124±3,1
Среднечасовое ДАД	81±4,6	78±3,4	84±2,6	80±2,0	70±2,0
Вар САД среднесут.	17,0±0,9	16,5±0,2	17,0±0,9	16,5±0,2	10,1±3,5
Вар ДАД среднесут.	15,1±0,6	10,9±0,4 ***	11,1±0,6	10,9±0,4	8±1,0
Вар САД днем	16,3±0,9	14±0,7 *	14,8±1,0	14±0,5	14±0,4
Вар ДАД днем	12,4±1,0	12,4±0,5	13,3±0,8	12,2±0,4	10±0,5
Вар САД ночью	17,2±0,6	15,0±0,6 **	18,3±1,2	18,1±0,3	12,0±0,7
Вар ДАД ночью	11,6±0,4	9,2±0,5 ***	10,2±0,5	10±0,4	11±0,5

Примечания: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; Вар – вариабельность показателей АД; * - достоверность различий до и после лечения на уровне $p < 0,05$; ** - достоверность различий до и после лечения на уровне $p < 0,01$; *** - достоверность различий до и после лечения на уровне $p < 0,001$

Таблица 2

Показатели утреннего подъема АД по данным суточного мониторингирования АД до и после лечения

	Высокая АР		Низкая АР		Контроль
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Утренний подъем САД, мм рт. ст.	15,4±2,3	9,2±2,0 *	10,4±2,1	9,0±2,1	7,4±2,0
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст.	15,6±2,5	9,4±0,6**	12,2±2,3	11,8±2,0	3,5±1,2
Продолжительность, мин	98,3±4,4	47,9±3,0***	53±4,0	50±2,4	45±3,1

Примечания: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; Вар – варибельность показателей АДЖ; * - достоверность различий до и после лечения на уровне $p<0,05$; ** - достоверность различий до и после лечения на уровне $p<0,01$; *** - достоверность различий до и после лечения на уровне $p<0,001$

оценивались по оригинальной формализованной шкале от 0 баллов (что соответствовало отсутствию нарушений) до 4 баллов (при грубых нарушениях) (рис.1).

При анализе полученных данных было получено достоверное уменьшение выраженности головной боли среди пациентов с высоким уровнем АР ($p<0,001$). Отмечалось, что динамика выраженности головокружения ($p<0,01$) и утомляемости ($p<0,01$) достигла достоверных значений у больных с высокой АР. В группе больных с низкой АР различия были малозначительными.

Результаты нейропсихологического обследования в зависимости от степени адренореактивности представлены на рис. 2 и рис. 3.

Как видно из представленных данных, при нейропсихологическом обследовании у больных с высокой АР отмечались достоверные улучшения в эмоциональной сфере (реактивная тревожность, шкала депрессии ($p<0,001$) и значимые улучшения показателей когнитивной сферы (MMSE, тест обратного отсчитывания чисел ($p<0,05$)). В группе больных с низкой АР значимых изменений при психометрическом исследовании не выявлено.

Кроме динамики неврологического статуса у больных с высокой АР отмечалось достоверное улучшение кровоснабжения головного мозга по данным УЗДГ – было выявлено ускорение кровотока в позвоночной, основной, средней мозговой артериях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод о значимости такого фактора риска возникновения и прогрессирования когнитивных расстройств, как артериальная гипертензия. Данному контингенту больных обоснована важность оценки уровня когнитивных расстройств. Ведение пациентов с дефектом высших нервных функций на фоне артериальной гипертензии в обязательном порядке

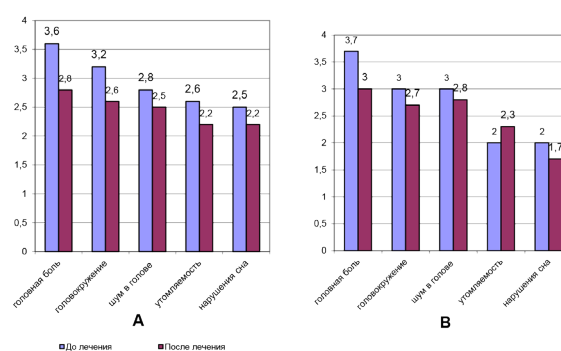


Рис. 1. Динамика неврологических жалоб у больных с высокой (А) и низкой (В) АР

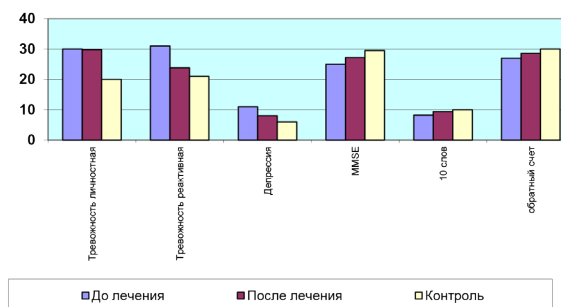


Рис. 2. Нейропсихологический статус при высокой АР на фоне лечения ББ

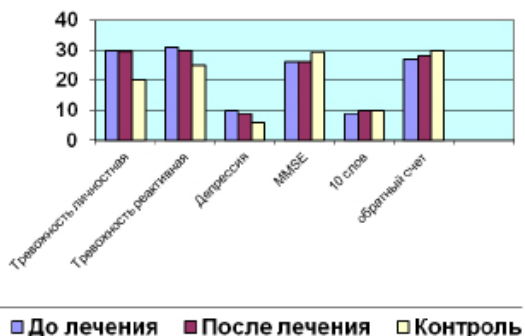


Рис. 2. Нейропсихологический статус при высокой АР на фоне лечения ББ

требует адекватного контроля артериального давления, а также назначение препаратов нейропротективного действия. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что бета-адреноблокаторы продолжают оставаться востребованными в качестве препаратов, рекомендуемых для лечения АГ, сопровождающейся ой ишемией головного мозга. В то же время, необходимость и эффективность данной группы препаратов может быть обоснована уровнем адренореактивности. Достоверное улучшение показателей мозгового кровотока и уровня системного артериального давления наряду с динамикой неврологических симптомов среди больных с высоким уровнем адренореактивности при применении бета-блокатора небиволола позволяет рекомендовать ББ данной категории больных. Уменьшение продолжительности утреннего подъема на фоне лечения ББ при высокой АР позволяет сократить время патологического воздействия на сердечно-сосудистую систему и снизить степень риска цереброваскулярных эпизодов, которые, как известно, зачастую происходят именно в эти часы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коберская Н. Н., Яхно Н. Н., Гридин В. Н., Смирнов Д. С. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):13-17. doi:10.14412/2074-2711-2021-1-13-17
2. Парфенов В. А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. *Медицинский Совет.* 2019;(9):8-13. doi:10.21518/2079-701X-2019-9-8-13
3. Дамулин И. В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: значение поражения лобных долей и их связей. *Consilium Medicum.* 2015; 17(9): 32–36. doi:10.26442/2075-1753_2015.9.32-36
4. Mukerjee S., Gao H., Xu J. ACE2 and ADAM17 Interaction Regulates the Activity of Presympathetic Neurons. *Hypertension.* 2019;74(5):1181-91. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13133
5. Остроумова Т. М., Парфенов В. А., Остроумова О. Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(4):70-76. doi:10.14412/2074-2711-2017-4-70-76.
6. Кандыба Д. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: гетерогенность развития хронической ишемии мозга, современные подходы к терапии. *Российский семейный врач.* 2012;16(3):4-13. doi:10.17816/RFD201234-13
7. Hamdani G., Flynn J. T., Daniels S., Falkner B., Hanevold C., Inglefinger J., Lande M. B., Martin L. J., Meyers K. E., Mitsnefes M., Rosner B., Samuels J., Urbina E. M. Ambulatory blood pressure monitoring tolerability and blood pressure status in adolescents: the SHIP AHOY study *Blood Press Monit.* 2018 Nov 16. doi:10.1097/MBP.0000000000000354.
8. Long D. L., Howard G., Long D. M., Judd S., Manly J. J., McClure L. A., Wadley V. G., Safford M. M., Katz R., Glymour M. M. Am. J. Epidemiol. An Investigation of Selection Bias in Estimating Racial Disparity in Stroke Risk Factors: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. 2018 Nov 19. doi: 10.1093/aje/kwy253.
9. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. - Journal Article published Jun 2020 in *Hypertension* volume 75 issue 6 on pages 1334 to 1357. Authors: Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N. A., Poulter N. R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G. S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A. E. doi:10.1161/hypertensionaha.120.15026.
10. Денека И. Э., Светанкова А. А., Родионов А. В. Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(4):459-464 doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-459-464
11. *Неврология. Национальное руководство.* Краткое издание под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. М.: ГЭОТАР Медиа, 2018.
12. Longstreth W., Bernick C., Manolio T. et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the cardiovascular health study. *Arch Neurol.* 1998;55(9):1217-25. doi:10.1001/ARCHNEUR.55.9.1217
13. Basile A. M., Pantoni L., Pracucci G. et al. Age, hypertension and lacunar strokes are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. *The LADIS study. Cerebrovasc Dis.* 2006;21(5–6):315–322. doi:10.1159/000091536.
14. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. - *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005;105(2):13–17.
15. Yakhno N. N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Impairment of memory and attention in the elderly. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2007;37(3):203-208. doi:10.1007/s11055-007-0002-y.
16. Розанов А. В., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Роль активации симпатической нервной

системы в патогенезе артериальной гипертензии и выборе способа лечения артериальной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20;3:88-90.

17. Остроумова О. Д., Остроумова Т. М., Дзамихов К. К. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: мультимодальный подход к ведению больных и возможности ницерголина. Медицинский Совет. 2020;(8):72-80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-72-80.

18. Полтавцева О. В., Нестеров Ю. И., Тепляков А. Т. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и транзиторной ишемической атакой. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2014;29(1):39-43. doi:10.29001/2073-8552-2014-29-1-39-43.

19. McGrath J. Localization of α -adrenoceptors: JR Vane Medal Lecture. Br J Pharmacol. 2015;172(5):1179-94. doi:10.1111/bph.13008

20. Conti V., Russomanno G., Corbi G. et al. Adrenoreceptors and nitric oxide in the cardiovascular system. Front Physiol. 2013; 4: 321. doi: 10.3389/fphys.2013.00321

21. Purkayastha S., Saxena A., Eubank W. et al. α 1-Adrenergic receptor control of the cerebral vasculature in humans at rest and during exercise. Exp Physiol. 2013;98(2):451-61. doi:10.1113/expphysiol.2012.066118

22. Kaya S., Kolodjaschna J., Berisha F. et al. Effect of the α (2)-adrenoceptor antagonist yohimbine on vascular regulation of the middle cerebral artery and the ophthalmic artery in healthy subjects. Microvasc Res. 2011;81(1):117-22. doi:10.1016/j.mvr.2010.10.001

REFERENCES

1. Koberskaya N. N., Yakhno N. N., Gridin V. N., Smirnov D. S. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):13-17. (In Russ.). doi:10.14412/2074-2711-2021-1-13-17.

2. Parfenov V. A. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;(9):8-13. (In Russ.) doi:10.21518/2079-701X-2019-9-8-13

3. Damulin I. V. Cognitive impairment of vascular genesis: the value of the defeat of the frontal lobes and their connections. Consilium Medicum. 2015;17(9):32-36. doi:10.26442/2075-1753_2015.9.32-36

4. Mukerjee S., Gao H., Xu J. ACE2 and ADAM17 Interaction Regulates the Activity of Presympathetic Neurons. Hypertension. 2019;74(5):1181-91. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13133

5. Ostroumova T. M., Parfenov V. A., Ostroumova O. D. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017;9(4):70-76. (In Russ.) doi:10.14412/2074-2711-2017-4-70-76

6. Kandyba D. V. Dyscirculatory encephalopathy: heterogeneity of the development of chronic cerebral ischemia, modern approaches to therapy. Russian Family Doctor. 2012;16(3):4-13. doi:10.17816/RFD201234-13

7. Hamdani G., Flynn J. T., Daniels S., Falkner B., Hanevold C., Inglefinger J., Lande M. B., Martin L. J., Meyers K. E., Mitsnefes M., Rosner B., Samuels J., Urbina E. M. Ambulatory blood pressure monitoring tolerability and blood pressure status in adolescents: the SHIP AHOY study Blood Press Monit. 2018 Nov 16. doi:10.1097/MBP.0000000000000354.

8. Long D. L., Howard G., Long D. M., Judd S., Manly J. J., McClure L. A., Wadley V. G., Safford M. M., Katz R., Glymour M. M. Am. J. Epidemiol. An Investigation of Selection Bias in Estimating Racial Disparity in Stroke Risk Factors: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. 2018 Nov 19. doi: 0.1093/aje/kwy253.

9. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. - Journal Article published Jun 2020 in Hypertension volume 75 issue 6 on pages 1334 to 1357. Authors: Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N. A., Poulter N. R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G. S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A. E. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15026

10. Resistant hypertension: epidemiology and risk factors. I. E. Deneka, A. A. Svetankova, A.V. Rodionov. - Ration Pharmacother Cardiol. 2016;12(4):459-464. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-459-464

11. Neurology. National manual. Short edition / edited by E. I. Gusev, A. N. Kononov, A. B. Geht. M. : GEOTAR Media; 2018.

12. Longstreth W., Bernick C., Manolio T. et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the cardiovascular health study. Arch Neurol. 1998;55(9):1217-25.

13. Basile A. M., Pantoni L., Pracucci G. Age, hypertension and lacunar strokes are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS study. Cerebrovasc Dis., 2006, 21(5-6): 315-322. doi:10.1159/000091536.

14. Yakhno N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B. Moderate cognitive dysfunction syndrome in discirculative encephalopathy. - Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov. 2005;105(2):13-17.

15. Yakhno N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B. Impairment of memory and attention in the elderly. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007;37(3):203-208. doi:10.1007/s11055-007-0002-y.
16. Rozanov A.V., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N. The role of activation of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension and the choice of a method for the treatment of arterial hypertension r. *Eurasian cardiological journal*. 2018, September 20;3:92-94. (In Russ.).
17. Ostroumova O. D., Ostroumova T. M., Dzamikhov K. K. Arterial hypertension and cognitive impairment: multimodal approach for patient care and nicergoline use. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):72-80. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2020-8-72-80
18. Poltavtseva O.V., Nesterov Yu.I., Teplyakov A. T. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension and transitory ischemic attack. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;29(1):39-43. (In Russ.). doi:10.29001/2073-8552-2014-29-1-39-43
19. McGrath J. Localization of α -adrenoceptors: J. R. Vane Medal Lecture. *Br J Pharmacol*. 2015;172(5):1179-94. doi:10.1111/bph.13008
20. Conti V., Russomanno G., Corbi G. Adrenoreceptors and nitric oxide in the cardiovascular system. *Front Physiol*. 2013; 4: 321. doi:10.3389/fphys.2013.00321
21. Purkayastha S., Saxena A., Eubank W. Adrenergic receptor control of the cerebral vasculature in humans at rest and during exercise. *Exp Physiol*. 2013;98(2):451-61. doi:10.1113/expphysiol.2012.066118
22. Kaya S., Kolodjaschna J., Berisha F. Effect of the $\alpha(2)$ -adrenoceptor antagonist yohimbine on vascular regulation of the middle cerebral artery and the ophthalmic artery in healthy subjects. *Microvasc Res*. 2011;81(1):117-22. doi:10.1016/j.mvr.2010.10.001

ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНА ПРИ БАРИАТРИЧЕСКОЙ СЛИВ-РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА

Михайличенко В. Ю., Керимов Э. Я., Самарин С. А.

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

For correspondence: Mykhaylichenko Vyacheslav Yurievich, MD, Professor of the Department of General Surgery, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Information about authors:

Mykhaylichenko V. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Kerimov E. Ya., <https://orcid.org/0000-0002-0140-1610>

Samarin S. A., <http://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

РЕЗЮМЕ

Бариатрическая и метаболическая хирургия на сегодняшний день заняли достойное место в современной медицине. В то же время определенный уровень осложнений, возникающих как в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, причем после операций, выполненных не по абсолютным показаниям, заставляют вновь анализировать результаты, искать пути повышения безопасности хирургических операций, разрабатывать наиболее оптимальные способы хирургического снижения веса при морбидном ожирении. Цель - изучить эффективность применения ботулотоксина при пилороспазме на фоне выполненных бариатрических операций на желудке. Материал и методы. В исследование легло 18 пациентов с ГЭРБ, плохо корригирующийся консервативной терапией и 2 пациента с несостоятельностью степлерного шва. Основной причиной ГЭРБ после слив-резекции желудка, является спазм привратника желудка. Патогенетическими причинами несостоятельности степлерного шва, помимо технических проблем, является ишемия в области клип и спазм пилоруса. В обоих случаях происходит повышение давления в желудке, в одном случае происходит заброс содержимого желудка в пищевод, а во втором - несостоятельность шва. Эндоскопическое обкальвание ботулиническим токсином выполнялось препаратом «Ботокс» (Ботулинический токсин типа А - гемагглютинин комплекс), 100 Единиц, фармакологической компании «Аллерган». Ботулинический токсин вводился по 4-квadrантной методике с использованием иглы 25-калибра, 4 мм. Результаты и их обсуждение. Применение ботулинического токсина только набирает свои обороты при лечении различных желудочно-кишечных расстройств и общей хирургии. По своей структуре ботулотоксин - это антихолинергическое средство и при введении его локально расслабляется гладкая мускулатура. Впервые он был использован при лечении ахалазии кардии, но теперь нашел применение при лечении различных других состояний, таких как хронические анальные трещины, дисфункция сфинктера Одди, тазового дна и гастропарез. Лечение ботоксом в большинстве из этих состояний, несмотря на отсутствие существенных доказательств, проводится в качестве альтернативы инвазивным хирургическим процедурам. Выводы. Применение ботулотоксина позволяет достичь расслабления пилоруса, что позволяет полностью беспрепятственно опорожняться желудку, таким образом уменьшается внутрижелудочное давление. Данный механизм позволяет избавить пациента от ГЭРБ и ускорить заживление желудочного свища.

Ключевые слова: бариатрия, слив-резекция желудка, несостоятельность, степлерный шов.

APPLICATION OF BOTULOTOXIN IN BARIATRIC SLEEVE GASTRIC RESECTION

Mykhaylichenko V. Yu., Kerimov E. Ya., Samarin S. A.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Bariatric and metabolic surgery today have taken their rightful place in modern medicine. At the same time, a certain level of complications arising both in the early and late postoperative periods, and after operations performed not according to absolute indications, are forced to re-analyze the results, look for ways to improve the safety of surgical operations, and develop the most optimal methods for surgical weight loss in morbid obesity. The aim of our study the effectiveness of the use of botulinum toxin in pylorospasm against the background of performed bariatric operations on the stomach. Methods. The study included 18 patients with GERD, poorly corrected by conservative therapy and 2 patients with failure of the stapler suture. The main cause of GERD after sleeve gastric resection is gastric pyloric spasm. The pathogenetic reasons for the failure of the stapler suture, in addition to technical problems, are ischemia in the clip area and spasm of the pylorus. In both cases, there is an increase in pressure in the stomach, in one case, the contents of the stomach are thrown into the esophagus, and in the second - the failure of the suture. Endoscopic injecting with botulinum toxin was performed with the preparation «Botox» (Botulinum toxin type A - hemagglutinin complex), 100 Units, by the pharmaceutical company «Allergan». Botulinum toxin was administered in a 4-quadrant technique using a 25-gauge, 4 mm needle. Results. The use of botulinum toxin is gaining momentum in the treatment of various gastrointestinal disorders

and general surgery. By its structure, botulinum toxin is an anticholinergic agent and when administered locally smooth muscles are relaxed. It was first used in the treatment of achalasia of the cardia, but has now found use in the treatment of various other conditions such as chronic anal fissures, sphincter of Oddi dysfunction, pelvic floor, and gastroparesis. Botox treatment for most of these conditions, despite the lack of substantial evidence, is carried out as an alternative to invasive surgical procedures. Conclusions. The use of botulinum toxin allows you to achieve relaxation of the pylorus, which allows the stomach to empty completely without hindrance, thus reducing intragastric pressure. This mechanism allows the patient to get rid of GERD and accelerate the healing of the gastric fistula.

Key words: bariatrics, sleeve gastric resection, failure, staple suture.

Бариатрическая и метаболическая хирургия на сегодняшний день заняли достойное место в современной медицине. Уже никто не подвергает сомнению ее действенность, радикальность, что недоступно другим способам лечения, эффективность ее применения в случаях тяжелого ожирения. В то же время определенный уровень осложнений, возникающих как в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, причем после операций, выполненных не по абсолютным показаниям, заставляют вновь анализировать результаты, искать пути повышения безопасности хирургических операций, разрабатывать наиболее оптимальные способы хирургического снижения веса при морбидном ожирении.

Доктор Gare (Gagner) в 2013 году впервые высказался об идеальности продольной рукавной резекции желудка [1]. В настоящее время продольная резекция желудка почти полностью заменила собой выполняемое ранее широко распространенное бандажирование желудка ввиду очевидных достоинств. Слив резекция в настоящее время заняла прочное место в бариатрической хирургии при определенном индексе массы тела, ввиду ее малотравматичности, физиологичности, хорошего клинического эффекта [2; 3]. Так при этом не описано тяжелое поражение печени, которое может возникнуть после желудочного шунтирования при неалкогольной болезни печени, поэтому слив-резекция предпочтительна при тяжелом поражении печени, в частности ввиду отсутствия симптомов мальабсорбции [4; 5]. В литературе описаны единичные случаи молниеносной смерти пациентов после шунтирующих операций, поэтому в настоящее время предпочтение отдается рестриктивным операциям, в частности слив-резекции.

Все больше публикуется данных и об отрицательных сторонах данного оперативного вмешательства. В отдаленном послеоперационном периоде основным недостатком считают неадекватную динамику снижения веса, рецидив ожирения, высказывается мнение о нерадикальности данного способа операции при ожирении, особенно при его тяжелых случаях [6].

Безусловно сохранение привратникового механизма, порционное поступление пищи в двенадцатиперстную кишку является важным достоин-

ством данной операции, но и несостоятельность швов в раннем послеоперационном периоде, вызванное спазмом привратника, развитие рефлюкс эзофагита на фоне пилороспазма в последующем заставляют опасаться данных осложнений в этих случаях [7; 8]. Конечно нельзя считать слив-резекцию идеальной бариатрической операцией, к ее недостаткам необходимо отнести ранние послеоперационные осложнения, рефлюкс-эзофагит, рецидив ожирения до 30% в первые 1,5 года, в то же время надо отдать должное ее физиологичности, низкому уровню осложнений и летальности [9; 10]. К сожалению, и другие бариатрические операции так же не исключают вероятность осложнений и летальных исходов. Количество осложнений зависит не только от типа выполняемой операции, но и лечебного учреждения, опыта работы клиники, количества выполняемых бариатрических операций в год. В США процент смертности в специализированных клиниках снизился с 0,8 до 0,1. [11]. Минимально адекватным уровнем для клиники бариатрической хирургии является около 125 операций в год [12]. В 2019 году была опубликована работа, в которой подчеркивалось, что слив-резекция желудка выполняется во всем мире в 58,6% случаев всех бариатрических операций [13] и на данный момент времени также продолжает лидировать [14].

Смертность при слив-резекции выше чем при бандажировании желудка и составляет 0,4% по сравнению с 0,1% [15; 16]. При билиопанкреатическом шунтировании смертность возрастает до 1,1%. Все это сравнимо с лапароскопической холецистэктомией при которой смертность составляет от 0,1 до 0,7 % [17; 18].

В настоящее время принято придерживаться классификации послеоперационных осложнений, предложенной Clavien в 1992 году. [19] В международных стандартах по временному показателю используется срок в 30 дней для разделения осложнений на ранние и поздние. Несостоятельность швов анастомоза, перитонит, различные гнойные осложнения считаются ранними послеоперационными осложнениями. Стриктуры различного уровня, язвенные дефекты, спаечная непроходимость могут возникнуть в отдаленном послеоперационном периоде [20]. Несомненно, разделение осложнений на большие

и малые чрезвычайно целесообразно. К большим осложнениям относятся те, которые приводят к длительному пребыванию в больнице (> 7 дней), введению антикоагулянта, повторной операции или повторному вмешательству. Например, несостоятельность швов, которая требует повторного вмешательства, будет, очевидно, включена в число серьезных осложнений. Желудочно-кишечные кровотечения, которые требуют гемотрансфузии и эндоскопического контроля или повторной операции, чтобы остановить кровотечение, также являются большими. Инфекция мочевыводящих путей, обезвоживание, требующее внутривенного введения жидкости, воспалительные заболевания дыхательной системы и т. д., являются примерами малых осложнений. Почти в 17% случаев после слив-резекции желудка встречается ГЭРБ, иногда требующий не только медикаментозной коррекции, но и хирургической [13; 21; 22].

Так по данным современной литературы в 5% всех бариатрических операций возникает несостоятельность механического степлерного шва. Осложнения в раннем послеоперационном периоде связанные с несостоятельностью швов в бариатрической хирургии в среднем составляют 2,1% [23, 24]. Из причин смертности при слив-резекции желудка несостоятельность швов является второй по частоте [25].

Большинство практикующих хирургов и научные публикации подтверждают большую надежность ручного шва по сравнению со степлерным. Реалии же таковы что степлерный шов в бариатрической хирургии превалирует, тем более в ее лапароскопическом варианте, когда нет объективной возможности выполнить ручной шов. [26]. На практике значительно чаще применяются сшивающие степлеры, позволяющие стандартизовать выполнение анастомозов. Кроме того, широкое применение аппаратного шва позволяет стандартизировать технику операции, уменьшить ее длительность, что безусловно важно. Тем не менее несостоятельность степлерного шва по данным различных авторов составляет от 0 до 8% [14].

Из-за низкого уровня осложнений при морбидном ожирении все чаще применяют минигастрошунтирование по Ру, данная операция достаточно надежна, уровень осложнений невысокий, что делает ее крайне предпочтительной при ожирении крайней степени [27; 28; 29].

Достаточно давно лапароскопическая техника бариатрических операций стала широко распространенной хирургической нормой, востребована среди пациентов, применение лапароскопического доступа значительно улучшает результаты лечения [25]. Все это соответствует лапароскопической коррекции возникающих осложнений, это позволяет минимизировать травматичность повторного

оперативного вмешательства, адекватно устранять многие из возникших осложнений, уменьшить сроки выздоровления [30; 31]. Несостоятельность швов при мини-гастрошунтировании встречается реже, но в целом частота сопоставима с несостоятельностью швов анастомоза при выполнении гастрошунтирования по Ру, которое наблюдается от 0,1% до 5,6% [30]. Одна из последних научных статей за 2016 год анализирует несостоятельность швов после выполнения мини-гастрошунтирования [31]. Из 2321 пациентов у 35 возникла несостоятельность швов, что составило 1,5% случаев. При этом, артериальная гипертония и интенсивное курение определены в качестве основных факторов прогнозирования несостоятельности швов при гастрошунтировании.

Цель нашего исследования – изучить эффективность применения ботулотоксина при пилороспазме на фоне выполненных бариатрических операций на желудке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 18 пациентов с ГЭРБ, плохо корригирующейся консервативной терапией и 2 пациента с несостоятельностью степлерного шва. Основной причиной ГЭРБ после слив-резекции желудка, является спазм привратника желудка. Патогенетическими причинами несостоятельности степлерного шва, помимо технических проблем, является ишемия в области клип и спазм пилоруса. В обоих случаях происходит повышение давления в желудке, в одном случае происходит заброс содержимого желудка в пищевод, а во-втором – несостоятельность шва.

Эндоскопическое обкалывание ботулиническим токсином выполнялось препаратом «Ботокс» (Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс), 100 Единиц, фармакологической компании «Аллерган». Ботулинический токсин вводился по 4-квadrантной методике с использованием иглы 25-калибра, 4 мм (Рис. 1-3). В случае несостоятельности шва, согласно рекомендациям пациентам проводили стентирование остатка желудка, подводили лапароскопически дополнительный дренаж в брюшной полости, проводили назогастральный зонд для питания за Трейц (некоторые зарубежные авторы рекомендуют под контролем УЗИ выполнять миниинвазивную энтеростомию).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение ботулинического токсина-А только набирает свои обороты при лечении различных желудочно-кишечных расстройств и общей хирургии. По своей структуре ботулотоксин – это антихолинергическое средство, и при введении его локально расслабляется гладкая мускулатура.

2021, том 24, № 4

Впервые он был использован при лечении ахалазии кардии, но теперь нашел применение при лечении различных других состояний, таких как хронические анальные трещины, дисфункция сфинктера Одди, тазового дна и гастропарез. Лечение ботоксом в большинстве из этих состояний, несмотря на отсутствие существенных доказательств, проводится в качестве альтернативы инвазивным хирургическим процедурам. От данной манипуляции практически отсутствуют побочные эффекты. В последние годы ботулотоксин применяется для инъекций в мышцы передней брюшной стенки для релаксации мышечного каркаса, затем выполняется основной этап грыжесечения при гигантских вентральных грыжах и постепенно тонус мышц восстанавливается и организм успевает адаптироваться к новым условиям.

В течении минуты после введения ботулотоксина наблюдалось расслабление мышц пилоруса и его «зияние», данный эффект наблюдался до 3 недель с постепенным ослаблением эффекта.

Улучшение эвакуаторной функции желудка, позволило к концу первых суток после введения ликвидировать явление ГЭРБ у пациентов после слив-резекции желудка. Следует отметить, что ГЭРБ у пациентов, которые получали только стандартную терапию наблюдался $1,5 \pm 0,3$ месяца после операции.

У пациентов с несостоятельностью степлерного шва, отмечалось закрытие желудочного свища в срок 7 и 11 суток, после введения ботулотоксина, в подобных ситуациях, не смотря на использование стента, закрытие происходит в сроки 21-30 суток, за частую с формированием наружного желудочного свища, который может существовать до 1,5-2 месяцев, что значительно ухудшает социальную и медицинскую реабилитацию пациентов с данным осложнением. В определенном проценте случаев, при отсутствии ограничения свища, это может привести к перитониту или формированию внутрибрюшных абсцессов и летальному исходу. Поэтому лечение несостоятельности степлерного шва требует разработки инновационных методов лечения и внедрения их в практику, т.к. результат лечения такого осложнения может быть удручающим.

На рис. 1 показан пилорический жом (до введения ботулотоксина), на рис. 2 – начало введения ботулотоксина в пилорический жом, на рис.3. – пилорический жом (после введения ботулотоксина).

ВЫВОДЫ

1. Применение ботулотоксина позволяет достичь расслабления пилоруса, что позволяет полностью беспрепятственно опорожняться желудку, таким образом уменьшается внутрижелудочное давление.

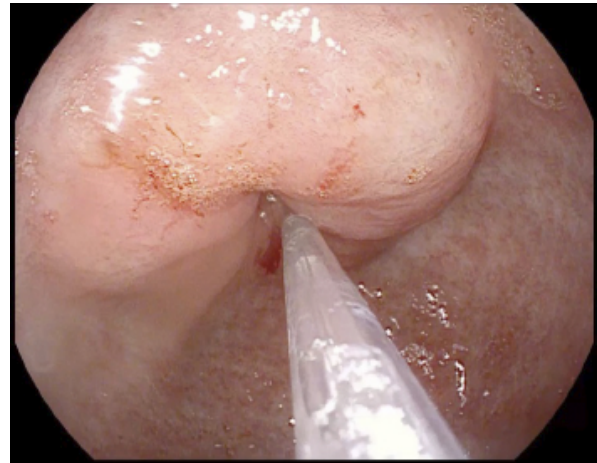


Рис. 1. Пилорический жом (до введения ботулотоксина).

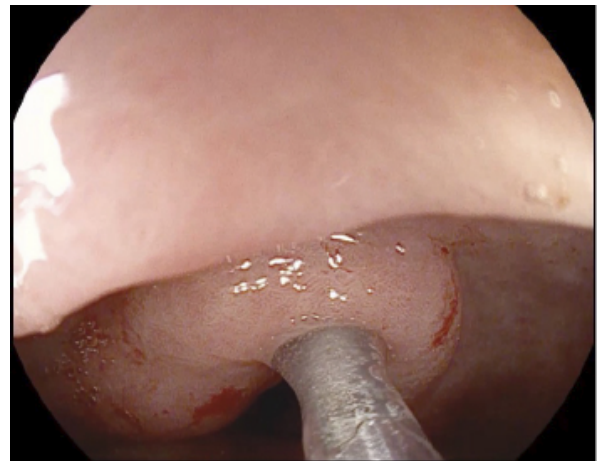


Рис. 2. Начало введения ботулотоксина в пилорический жом

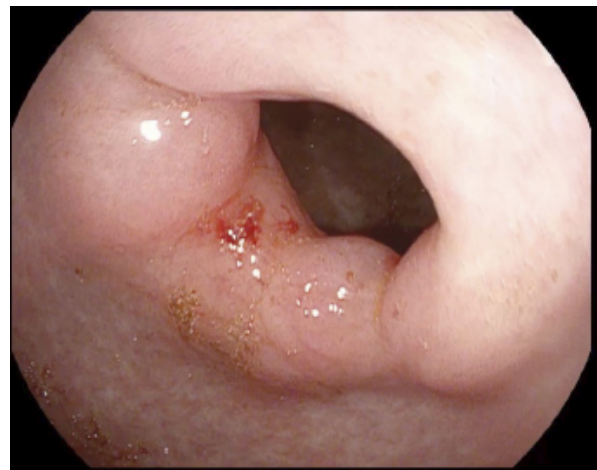


Рис.3. Пилорический жом (после введения ботулотоксина)

2. Данный механизм позволяет избавить пациента от ГЭРБ и ускорить заживление желудочного свища.

3. Перспектива применение ботулотоксина в бариатрической хирургии может быть даже более радикальных вмешательств в виде ревизионных бариатрических операций, например, классического гастроэношунтирования по Ру и других.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gagner M. Obesity: Sleeve gastrectomy—the ideal choice for weightloss surgery. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9:382-384.
2. Angrisani L., Santonicola A., Iovino P., Zundel N., Buchwald H., Scopinaro N. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey. *OBES SURG.* 2017;27:2279. doi:10.1007/s11695-017-2666-x.
3. Welbourn, R., Hollyman, M., Kinsman R., Dixon J., Liem R., Ottosson J., Ramos A., Våge V., Al-Sabah S., Brown W, Cohen. R., Walton P., Himpens J. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *OBES SURG.* 2019;29:782-795. doi:10.1007/s11695-018-3593-1.
4. Kalinowski P, Paluszkiewicz R, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Wróblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, Krawczyk M. Liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease randomized to roux-en-y gastric bypass versus sleeve gastrectomy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2017;266(5):738-745.
5. Jan A., Narwaria M., Mahawar K.K., Review A. Systematic Review of Bariatric Surgery in Patients with Liver Cirrhosis. *Obes Surg.* 2015;25(8):1518-26.
6. Weiner R.A., Weiner S., Pomhoff I., Jacobi C., Makarewicz W, Weigand G. Laparoscopic sleeve gastrectomy – influence of sleeve size and resected gastric volume. *obesity surgery.* 2007;17(10):1297–305. doi:10.1007/s11695-007-9232-x.
7. Coupaye, M., Gorbachev, C., Calabrese, D. Gastroesophageal Reflux After Sleeve Gastrectomy: a Prospective Mechanistic Study. *OBES SURG.* 2018;28:838–845. doi:10.1007/s11695-017-2942-9.
8. Ece I., Yilmaz H., Acar F., Colak B., Yormaz S., Sahin M. A New Algorithm to Reduce the Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2017;27(6):1460-1465. doi:10.1007/s11695-016-2518-0.
9. Kleidi E., Theodorou D., Albanopoulos K., Menenakos E., Karvelis M.A., Papailiou J., Stamou K., Zografos G., Katsaragakis S., Leandros E. The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on the antireflux mechanism: can it be minimized? *Surg Endosc.* 2013;27(12):4625-30. doi:10.1007/s00464-013-3083-4.
10. Alvarez V., Carrasco F., Cuevas A., Valenzuela B., Muñoz G., Ghiardo D., Burr M., Lehmann Y., Leiva M.J., Berry M., Maluenda F. Mechanisms of long-term weight regain in patients undergoing sleeve gastrectomy. *Nutrition.* 2016;32(3):303-8. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.023.
11. Nguyen N. T., Masoomi H., Magno C. P., Nguyen X. M., Laugenour K., Lane J. J. Trends in use of bariatric surgery, 2003-2008. *Am Coll Surg.* 2011;213(2):261-266.
12. Gould J. C., Kent K. C., Wan Y., Rajamanickam V., Levenson G., Campos G. M. J. Perioperative safety and volume: outcomes relationships in bariatric surgery: a study of 32,000 patients. *Am Coll Surg.* 2011;213(6):771-777.
13. Ramos A., Kow L., Brown W., Welbourn R., Dixon J., Kinsman R, Walton P. 5th IFSO Global Registry Report. 2019. <https://www.ifso.com/pdf/5th-ifso-global-registry-report-september-2019.pdf>.
14. Евдошенко В.В., Феденко В.В., Бордан Н.С., Матвеев Н.Л., Цепковский А.С. Желудочное шунтирование с одним анастомозом на короткой петле. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;11:37-47
15. Gill R.S., Birch D.W., Shi X., Sharma A.M, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6:707–713. doi: 10.1016/j.soard.2010.07.011.
16. Madura J. A., Dibaise J. K. Quick fix or long-term cure? Pros and cons of bariatric surgery. *F1000 Med Rep.* 2012;4:19.
17. Scollay J. M., Mullen R., McPhillips G., Thompson A.M. Mortality associated with the treatment of gallstone disease: a 10-year contemporary national experience. *World J Surg.* 2011;35:643–647.
18. Harboe K. M., Bardram L. Nationwide quality improvement of cholecystectomy: results from a national database. *Int J Qual Health Care.* 2011;23(5):565-73.
19. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
20. Brethauer S. A., Kim J., el Chaar M., Pappasavas P., Eisenberg D., Rogers A., Ballem N., Kligman M., Kothari S. ASMBS Clinical Issues Committee. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(3):489-506. doi:10.1016/j.soard.2015.02.003.
21. Braghetto I., Korn O. Late esophagogastric anatomic and functional changes after sleeve

gastrectomy and its clinical consequences with regards to gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2019;32(6):1-8. doi:10.1093/dote/doz020.

22. Cesana G, Cioffi S, Giorgi R, Villa R, Uccelli M, Ciccarese F, Castello G, Scotto B, Olmi S. Proximal Leakage after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: an Analysis of Preoperative and Operative Predictors on 1738 Consecutive Procedures. *Obesity Surgery*. 2018;28(3):627-635. doi:10.1007/s11695-017-2907-z.

23. Jacobsen H. J., Nergard B. J., Leifsson B. G., Frederiksen S. G., Agajahni E., Ekelund M., Hedenbro J., Gislason H. Management of suspected anastomotic leak after bariatric laparoscopic Roux-en-y gastric bypass. *Br J Surg*, 2014.;101(4):417-23. doi: 10.1002/bjs.9388.

24. Gagner M., Buchwald J. N. Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in four staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:713–723.

25. Jurowich C., Thalheimer A., Seyfried F., Fein M., Bender G., Germer C. T., Wichelmann C. Gastric leakage after sleeve gastrectomy—clinical presentation and therapeutic options. *Langenbecks Arch Surg*, 2011;396:981-987. doi:10.1007/s00423-011-0800-0.

26. Ruiz-de-Adana J. C., López-Herrero J., Hernández-Matías A., Colao-García L., Muros-Bayo J. M., Bertomeu-García A., Limones-Esteban M. Laparoscopic Hand-Sewn Gastrojejunal Anastomoses. *Obes Surg*. 2008;18:1074. doi:10.1007/s11695-008-9519-6.

27. Noun R., Skaff J., Riachi E., Daher R., Antoun N. A., Nasr M. One thousand consecutive mini-gastric bypass: short- and long-term outcome. *Obes Surg*, 2012;22(5):697-703. doi: 10.1007/s11695-012-0618-z.

28. Solouki A., Kermansaravi M., Davarpanah Jazi A. H., Kabir A., Farsani T. M., Pazouki A. One-anastomosis gastric bypass as an alternative procedure of choice in morbidly obese patients. *J Res Med Sci*. 2018;23:84.

29. Хитарьян А. Г., Мельников Д. А., Орехов А. А., Межунц А. В., Адизов С. А., Абовян А. А. Влияние размеров культи желудка на отдаленные результаты лапароскопического гастрощунтирования по Ру. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2021;180(1):81-88.

30. Jacobsen H. J., Nergard B. J., Leifsson B. G., Frederiksen S. G., Agajahni E., Ekelund M., Hedenbro J., Gislason H. Management of suspected anastomotic leak after bariatric laparoscopic roux-en-y gastric bypass. *Br J Surg*. 2014;101(4):417-23. doi:10.1002/bjs.9388.

31. Genser L., Carandina S., Tabbara M., Torcivia A., Soprani A., Siksik J.M., Cady J.

Presentation and surgical management of leaks after mini gastric bypass for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:305-312. doi: 10.1016/j.soard.2015.06.010.

REFERENCES

1. Gagner M. Obesity: Sleeve gastrectomy—the ideal choice for weightloss surgery. *Nat. Rev. Endocrinol*, 2013;9:382–384.

2. Angrisani L., Santonicola A., Iovino P., Zundel N., Buchwald H., Scopinaro N. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey. *OBES SURG*. 2017;27:2279. doi:10.1007/s11695-017-2666-x.

3. Welbourn R., Hollyman M., Kinsman R., Dixon J., Liem R., Ottosson J., Ramos A., Våge V., Al-Sabah S., Brown W, Cohen R., Walton P., Himpens J. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *OBES SURG*. 2019; 29:782–795. doi:10.1007/s11695-018-3593-1.

4. Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Wróblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, Krawczyk M. Liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease randomized to roux-en-y gastric bypass versus sleeve gastrectomy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2017;266(5):738-745.

5. Jan A., Narwaria M., Mahawar K. K., Review A. Systematic Review of Bariatric Surgery in Patients with Liver Cirrhosis. *Obes Surg*. 2015;25(8):1518-26.

6. Weiner R. A., Weiner S., Pomhoff I., Jacobi C., Makarewicz W, Weigand G. Laparoscopic sleeve gastrectomy – influence of sleeve size and resected gastric volume. *obesity surgery*. 2007;17(10):1297–305. doi:10.1007/s11695-007-9232-x.

7. Coupaye, M., Gorbatchev C., Calabrese D. Gastroesophageal Reflux After Sleeve Gastrectomy: a Prospective Mechanistic Study. *OBES SURG*. 2018;28:838–845. doi:10.1007/s11695-017-2942-9

8. Ece I., Yilmaz H., Acar F., Colak B., Yormaz S., Sahin M. A New Algorithm to Reduce the Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2017;27(6):1460-1465. doi:10.1007/s11695-016-2518-0.

9. Kleidi E., Theodorou D., Albanopoulos K., Menenakos E., Karvelis M. A., Papailiou J., Stamou K., Zografos G., Katsaragakis S., Leandros E. The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on the antireflux mechanism: can it be minimized? *Surg Endosc*. 2013;27(12):4625-30. doi:10.1007/s00464-013-3083-4.

10. Alvarez V., Carrasco F., Cuevas A., Valenzuela B., Muñoz G., Ghiardo D., Burr M., Lehmann Y., Leiva M.J., Berry M., Maluenda

- F. Mechanisms of long-term weight regain in patients undergoing sleeve gastrectomy. *Nutrition*. 2016;32(3):303-8. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.023.
11. Nguyen N. T., Masoomi H., Magno C. P., Nguyen X. M., Laugenour K., Lane J. J. Trends in use of bariatric surgery, 2003-2008. *Am Coll Surg*. 2011;213(2):261-266.
 12. Gould J. C., Kent K. C., Wan Y., Rajamanickam V., Levenson G., Campos G. M. J. Perioperative safety and volume: outcomes relationships in bariatric surgery: a study of 32,000 patients. *Am Coll Surg*, 2011;213(6):771-777.
 13. Ramos A., Kow L., Brown W., Welbourn R., Dixon J., Kinsman R., Walton P. 5th IFSO Global Registry Report. 2019. <https://www.ifso.com/pdf/5th-ifso-global-registry-report-september-2019.pdf>.
 14. Evdoshenko V.V., Fedenko V.V., Bordan NS, Matveev N.L., Tsepkovsky A.S. Gastric bypass with one short loop anastomosis. *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020;11: 37-47 (In Russ.).
 15. Gill R. S., Birch D. W., Shi X., Sharma A. M., Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6:707-713. doi: 10.1016/j.soard.2010.07.011.
 16. Madura J. A., Dibaise J. K. Quick fix or long-term cure? Pros and cons of bariatric surgery. *F1000 Med Rep*. 2012;4:19.
 17. Scollay J. M., Mullen R., McPhillips G., Thompson A. M. Mortality associated with the treatment of gallstone disease: a 10-year contemporary national experience. *World J Surg*. 2011;35:643-647.
 18. Harboe K.M., Bardram L. Nationwide quality improvement of cholecystectomy: results from a national database. *Int J Qual Health Care*. 2011;23(5):565-73.
 19. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004;240(2):205-13.
 20. Brethauer S.A., Kim J., el Chaar M., Pappas P., Eisenberg D., Rogers A., Ballem N., Kligman M., Kothari S. ASMBS Clinical Issues Committee. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(3):489-506. doi:10.1016/j.soard.2015.02.003.
 21. Braghetto I, Korn O. Late esophago-gastric anatomic and functional changes after sleeve gastrectomy and its clinical consequences with regards to gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2019;32(6):1-8. doi:10.1093/dote/doz020.
 22. Cesana G, Cioffi S, Giorgi R, Villa R, Uccelli M, Ciccarese F, Castello G, Scotto B, Olmi S. Proximal Leakage after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: an Analysis of Preoperative and Operative Predictors on 1738 Consecutive Procedures. *Obesity Surgery*. 2018;28(3):627-635. doi:10.1007/s11695-017-2907-z.
 23. Jacobsen H.J., Nergard B., Leifsson B.G., Frederiksen S.G., Agajani E., Ekelund M., Hedenbro J., Gislason H. Management of suspected anastomotic leak after bariatric laparoscopic Roux-en-y gastric bypass. *Br J Surg*, 2014;101(4):417-23. doi: 10.1002/bjs.9388.
 24. Gagner M., Buchwald J.N. Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in four staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:713-723.
 25. Jurowich C., Thalheimer A., Seyfried F., Fein M., Bender G., Germer C.T., Wichelmann C. Gastric leakage after sleeve gastrectomy—clinical presentation and therapeutic options. *Langenbecks Arch Surg*, 2011;396:981-987. doi:10.1007/s00423-011-0800-0.
 26. Ruiz-de-Adana J.C., López-Herrero J., Hernández-Matías A., Colao-García L., Muros-Bayo J.M., Bertomeu-García A., Limones-Esteban M. Laparoscopic Hand-Sewn Gastrojejunal Anastomoses. *Obes Surg*. 2008;18:1074. doi:10.1007/s11695-008-9519-6.
 27. Noun R., Skaff J., Riachi E., Daher R., Antoun N.A., Nasr M. One thousand consecutive mini-gastric bypass: short- and long-term outcome. *Obes Surg*, 2012;22(5):697-703. doi: 10.1007/s11695-012-0618-z.
 28. Solouki A., Kermansaravi M., Davarpanah Jazi A.H., Kabir A., Farsani T.M., Pazouki A. One-anastomosis gastric bypass as an alternative procedure of choice in morbidly obese patients. *J Res Med Sci*. 2018;23:84.
 29. Khitryan A.G., Melnikov D.A., Orekhov A.A., Mezherits A.V., Adizov S.A., Abovyan A.A. The influence of the size of the gastric stump on the long-term results of laparoscopic gastric bypass surgery according to Roux. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2021;180(1):81-88. (In Russ.).
 30. Jacobsen H. J., Nergard B. J., Leifsson B. G., Frederiksen S. G., Agajani E., Ekelund M., Hedenbro J., Gislason H. Management of suspected anastomotic leak after bariatric laparoscopic roux-en-y gastric bypass. *Br J Surg*. 2014;101(4):417-23. doi:10.1002/bjs.9388.
 31. Genser L., Carandina S., Tabbara M., Torcivia A., Soprani A., Siksik J. M., Cady J. Presentation and surgical management of leaks after mini gastric bypass for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:305-312. doi:10.1016/j.soard.2015.06.010.

ПОСЛЕДСТВИЯ БЕССИМПТОМНОЙ ФОРМЫ COVID-19 У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В КРЫМСКОМ РЕГИОНЕ

Каладзе Н. Н.¹, Рыбалко О. Н.¹, Вальдхейм Т. А.²

¹Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

²Кафедра педиатрии Маиуса, Медицинский университет имени Карла Марциновского, 61701, ул. Фреды 10, Познань, Польша

Для корреспонденции: Рыбалко Ольга Николаевна, аспирант кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: zigaron@mail.ru

For correspondence: Rybalko Olga Nikolaevna, postgraduate student from pediatric, physiotherapy and rehabilitation department Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: zigaron@mail.ru

Information about authors:

Kaladze N. N., <http://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

Rybalko O. N., <http://orcid.org/0000-0002-0904-0901>

Waldheim T. A., <https://orcid.org/0000-0002-0519-9886>

РЕЗЮМЕ

У большинства детей COVID-19 протекает бессимптомно или в легкой форме. Заболевание преимущественно поражает дыхательную систему, но данные свидетельствуют о мультисистемном заболевании, которое затрагивает другие органы и системы. Краткосрочные и отдаленные последствия COVID-19 неизвестны, особенно при бессимптомной форме заболевания. В связи с этим, цель нашего исследования заключается в определении последствий бессимптомного COVID-19 у детей и составление рекомендации по их дальнейшему наблюдению. Осложнения после бессимптомной COVID-19 со стороны сердечно-сосудистой системы были у 60 (85,7%) детей и представлены нарушениями ритма и проводимости на ЭКГ. У 45 (64,3%) обследованных детей отмечались осложнения со стороны нервной системы, которые были представлены регрессом навыков, нарушением сна и пищевого поведения. Во время профилактического забора крови у детей с бессимптомной формой COVID-19 определялись: лимфоцитопения в течении 1 месяца после заболевания, затем анемия легкой степени и наблюдались в течении последующих 3 месяцев, далее лейкопения регрессировала, а анемия на фоне коррекции препаратами железа сохранялась до 6 месяцев. Следует отметить, что 53 (75,7%) ребенка имели потерю веса на 5-10 % после периода болезни и стойкое снижение веса отмечалось в течении 3 месяцев после. Существует необходимость в дальнейших исследованиях последствий бессимптомной формы COVID-19 у детей и наблюдение детей в катамнезе. Полученные данные будут полезны педиатрам, неврологам и кардиологам.

Ключевые слова: дети раннего возраста, постковидные осложнения, неврологические проблемы, психомоторное развитие, шкала Бейли-2.

CONSEQUENCES OF THE ASYMPTOMATIC FORM OF COVID-19 IN YOUNG CHILDREN IN THE CRIMEAN REGION

Kaladze N. N.¹, Rybalko O. N.¹, Waldheim T. A.²

¹Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation

²Karol Marcinkowski University of medical Sciences in Poznan, Poland

SUMMARY

In most children, COVID-19 is asymptomatic or mild. The disease mainly affects the respiratory system, but the data indicate a multisystem disease that affects other organs and systems. The short-term and long-term consequences of COVID-19 are unknown, especially in the asymptomatic form of the disease. In this regard, the purpose of our study is to determine the consequences of asymptomatic COVID-19 in children and to make recommendations for their further observation. Complications after asymptomatic COVID-19 from the cardiovascular system were in 60(85.7%) children and were demonstrated by rhythm and conduction disorders on the ECG. 45(64.3%) of the examined children had complications from the nervous system, which were represented by regression of skills, sleep disorders and eating behavior. During preventive blood sampling in children with asymptomatic COVID-19, the following were determined: lymphocytopenia within 1 month after the disease, then mild anemia and were observed for the next 3 months, then leukopenia regressed, and anemia persisted against the background of correction with iron preparations for up to 6 months. It should be noted that 53 (75.7%) children had 5-10% weight loss after the period of illness and persistent weight loss was noted for 3 months after. There is a need for further studies of the consequences of the asymptomatic form of COVID-19 in children and long-term follow-up. The data obtained will be useful to pediatricians, neurologists and cardiologists.

Key words: COVID-19 in infancy, neurological disorders, neurodevelopment delay, Bayley scales-2.

В конце 2019 года появился новый высокопатогенный коронавирус (CoV), тяжелый острый респираторный синдром (SARS), вызвав глобальную пандемию во всем мире. COVID-19 представляет собой инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. У большинства детей заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме. При наличии клинической симптоматики наиболее частыми симптомами у детей являются лихорадка, непродуктивный кашель, возможно появление признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость) [2]. У некоторых пациентов отмечаются боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота). Диарея у детей на фоне инфекции COVID-19 отмечается чаще, чем у взрослых. Клинические варианты и проявления COVID-19 у детей: ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмония без дыхательной недостаточности; ОРДС (пневмония с ОДН); сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок; ДВС-синдром, тромбозы и тромбоземболии [3].

Выздоровление в легких и среднетяжелых случаях обычно наступает в течение 1 – 2 недель [4]. Не менее четверти детей переносят инфекцию бессимптомно. Госпитализации в стационар требует до 10% детей. Тяжесть состояния пациента характеризуется наличием четырех степеней тяжести (легкая, среднетяжелая, тяжелая и критическая). Тяжелое течение отмечается в среднем в 1% случаев инфекции COVID-19 у детей [5]. Чаще всего осложненные формы болезни развиваются у детей с тяжелыми сопутствующими и хроническими заболеваниями [6]. У части детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, возможно развитие синдрома мульти-системного воспалительного ответа [7]. Бессимптомная форма у детей определяется по результатам лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, которые положительные, и отсутствуют клинические признаки заболевания и изменения на рентгенограмме (компьютерной томограмме) [8]. Данные о последствиях бессимптомной формы COVID-19 у детей не достаточно изучены, в связи с чем не сформированы рекомендации по дальнейшему наблюдению данной группы детей [9]. В связи с этим, цель нашего исследования заключается в определении последствий бессимптомного COVID-19 у детей и составление рекомендации по их дальнейшему наблюдению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ РК «Алуштинской ЦГБ» (детская поликлиника) за 2020 год наблюдалось 70 детей в возрасте от 0 до 3х лет с бессимптомной

формой COVID-19 у которых отмечались последствия перенесенной COVID-19. Дети участвовали в исследовании с письменного согласия родителей и по всем положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеа (Бразилия) 2013 года. Детям были проведены следующие методы обследования: клинико-лабораторные (ретроспективный анализ карт и историй развития ребенка, ОАК, ОАМ), инструментальные (ЭКГ, пульсоксиметрия, изменение массы тела) и психомоторное тестирование по методике Бейли-2. Адаптированная шкала нервно-психического и моторного развития - Bayley scales of infant development (BSID) II используется в возрасте 28 дней, 1, 2, 3 года жизни [3; 13]. Определение особенностей развития детей производилось по основным индексам психомоторного развития ребенка, и дается заключение по общему их показателю: индекс психического развития (ИПР), индекс моторного развития (ИМР), поведенческий индекс (ПИ). Консультант из Медицинского университета имени Карла Марцциновского дистанционно провела оценивание психо-речевых функций по методике оценки эмоционального интеллекта у детей раннего возраста. Затем проведен расчет показателей, полученных в ходе исследования, методами вариационной статистики в программе Statistica Stat Soft 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследованных детей: 12 месяцев жизни – 15 (21,4%) детей, 24 месяца жизни – 21 (30%) ребенок, 36 месяцев жизни – 34 (48,5%) ребенка. Мальчиков – 38 (54,3%), девочек – 32 (45,7%). Соматический анамнез у детей не отягощен, перинатальный и неонатальный период протекал без особенностей, обследованные дети росли и развивались по возрасту. Родители, обследованных детей, перенесли COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, находились на лечении в амбулаторных условиях. Диагноз COVID-19 подтвержден ПЦР исследованиями на наличие SARS CoV-2.

Осложнения после бессимптомной COVID-19 со стороны сердечно-сосудистой системы были у 60 (85,7%) детей и представлены нарушениями ритма и проводимости на ЭКГ, которые были сделаны в связи с жалобами на появления периорального цианоза у детей на нагрузку и при плаче. Дети не имели структурной патологии сердца, согласно УЗИ скринингу в 1 месяц жизни и патологии ЭКГ по профилактическому осмотру и обследованию в возрасте 1 год, согласно приказу Минздрава РФ от 10.08.2017 N 514 Н (от 10.08.2017).

Спектр нарушений у обследованных детей был представлен преимущественно тахикардиями: синусовой тахикардией у 27 (38,6%) детей, экстрасистолией – у 19 (27,1%) детей и брадикардиями – у 9 (12,9%) детей и АВ-блокадой 1 степени у 5 (7,1%) детей. При измерении сатурации у обследуемых детей показатели были в пределах нормы в течении всего периода наблюдения: через 1 месяц после болезни – средние показатели $SpO_2-90\pm 5$ мм рт.ст.; через 3 месяца после болезни – средние показатели $SpO_2-93\pm 5$ мм рт.ст., через 6 месяцев после болезни – средние показатели $SpO_2-95\pm 5$ мм рт.ст.

У 45 (64,3%) обследованных детей отмечались осложнения со стороны нервной системы, которые были представлены регрессом навыков, нарушением сна и пищевого поведения. Регресс навыков отмечался у 25 (35,7%) детей, в связи с чем было проведено оценивание по методике Бейли-2. В результате тестирования снижение моторного индекса от возрастной нормы было у 20 (28,6%) детей, снижение психического индекса у 15 (21,4%) пациентов до 70 ± 5 баллов и поведенческого индекса до 75 ± 5 баллов – у 10 (14,3%) обследованных. При оценке общего показателя Бейли-2 задержка психомоторного развития была умеренной степени и соответствовала 78 ± 5 баллам. Нарушения сна появились у 20 (28,6%) детей, в виде инсомний у 10 (14,3%) детей грудного возраста, которые проявлялись отказом от сна, непродолжительны сном в разное время суток, засыпанием только с использованием внешних стимулов и у 10 (14,3%) детей старше двух лет отмечались парасомнии, бруксизм и ночные страхи перед засыпанием. Отказ от еды был у 7 (10%) обследованных, плохой аппетит и избирательность в еде появилась у 5 (7,14%) пациентов. 31 (44,3%) ребенок перестал произносить слова и звуки, которые до болезни постоянно говорил, уменьшился словарный запас у 19 (27,14%) детей. До перенесенной бессимптомной COVID-19 данные жалобы и патологические состояния у детей отсутствовали. На нейросонографии, которую проводили всем детям на 1 месяце жизни, патологические изменения структуры головного мозга отсутствовали.

Во время профилактического забора крови у детей с бессимптомной формой COVID-19 определялись: лимфоцитопения- у 28 (40%) детей в течение 1 месяца после заболевания, затем анемия легкой степени - у 20 (28,6%) и лейкопения - у 8 (11,4%) детей наблюдались в течение последующих 3 месяцев, далее лейкопения регрессировала, а анемия на фоне коррекции препаратами железа сохранялась до 6 месяцев. Следует отметить, что 53 (75,7%) ребенка имели потерю веса на 5-10% после периода болезни и стойкое снижение веса отмечалось в течении 3 месяцев после.

Существует необходимость в дальнейших исследованиях последствий бессимптомной формы COVID-19 у детей и наблюдение детей в катамнезе. Полное воздействие коронавируса SARS CoV-2 на детей раннего возраста еще предстоит изучить, поэтому необходимо динамическое наблюдение на протяжении всего предлагаемого процесса реабилитации после заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения и отдаленные последствия перенесенной бессимптомной и легкой формы COVID-19 инфекции у детей в настоящее время не известны, поэтому требуют более тщательного анализа и изучения. Согласно последним данным, 45% детей перенесших COVID-19 инфекцию среднетяжелой и тяжелой степени и выписанных из больницы, нуждаются в длительной реабилитации в связи с осложнениями со стороны дыхательной, эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем [10; 11].

В исследовании Say D., Crawford N. (2021) данные о последующем наблюдении детей с бессимптомной формой COVID-19 через 3-6 месяцев были доступны для 151 (88%) из 171 ребенка, из которых 54 (36%) протекали бессимптомно и 97 (64%) были симптоматическими (с легким и умеренными формами заболевания). Наиболее распространенными симптомами после бессимптомной формы были головная боль у 20% детей, усталость – у 10% обследованных. Продолжительность головных болей составляла от 3 недель до 8 недель, а поствирусной усталости - от 6 недель до 8 недель с момента появления симптомов. По данным последнего обзора в 2021 года, все 151 ребенок вернулись к своему исходному состоянию здоровья и после реабилитации осложнения COVID-19 исчезли [11]. В нашем исследовании также были получены осложнения со стороны центральной нервной системы, в виде когнитивных нарушений и отклонения в виде психомоторного развития, у 45(64,3%) обследованных детей.

Согласно другим источникам, у детей наблюдалась в 30% случаев мышечная гипотония и изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 27% после бессимптомной COVID-19 инфекции. На восстановление ушло от 6 до 12 месяцев при комплексной реабилитации и системном подходе мультидисциплинарной команды специалистов [12]. В нашем обзоре также были получены осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы у 60 (85,7%) детей, в виде аритмий и атриовентрикулярных блокад.

В ретроспективном исследовании Varatharaj A., Thomas N. (2020) отмечалось наличие когнитивных нарушений у детей школьного возраста, перенесших бессимптомную или легкую

форму COVID-19. Ухудшение памяти и нарушения внимания сохранялись в течении 6 месяцев после болезни и регрессировали после специфической коррекции [3; 13]. Наше исследование включало 31 (44,3%) ребенка с речевыми нарушениями, которое проявлялось регрессом словарного запаса и потерей навыков экспрессивной речи, однако, без ухудшение памяти и внимания.

Таким образом, существует явная необходимость в разработке алгоритмов динамического наблюдения и планировании реабилитации пациентов, выздоравливающих после COVID -19 в соответствии с формой заболевания. Нами

сформированы следующие поэтапные рекомендации по наблюдению детей, перенесших бессимптомную форму COVID-19, представленными на рисунке 1. Каждый этап определен промежуток времени после перенесенного заболевания и включает наиболее важные мероприятия, для определения патологических состояний в организме ребенка. При получении нормальных показателей данных при первом обследовании, которое рекомендовано проводить через месяц, в дальнейшем наблюдении нет необходимости. Наблюдение через 3 и 6 месяцев после болезни рекомендовано, при наличии изменений в ОАК, ОАМ, ЭКГ при первичных измерениях.

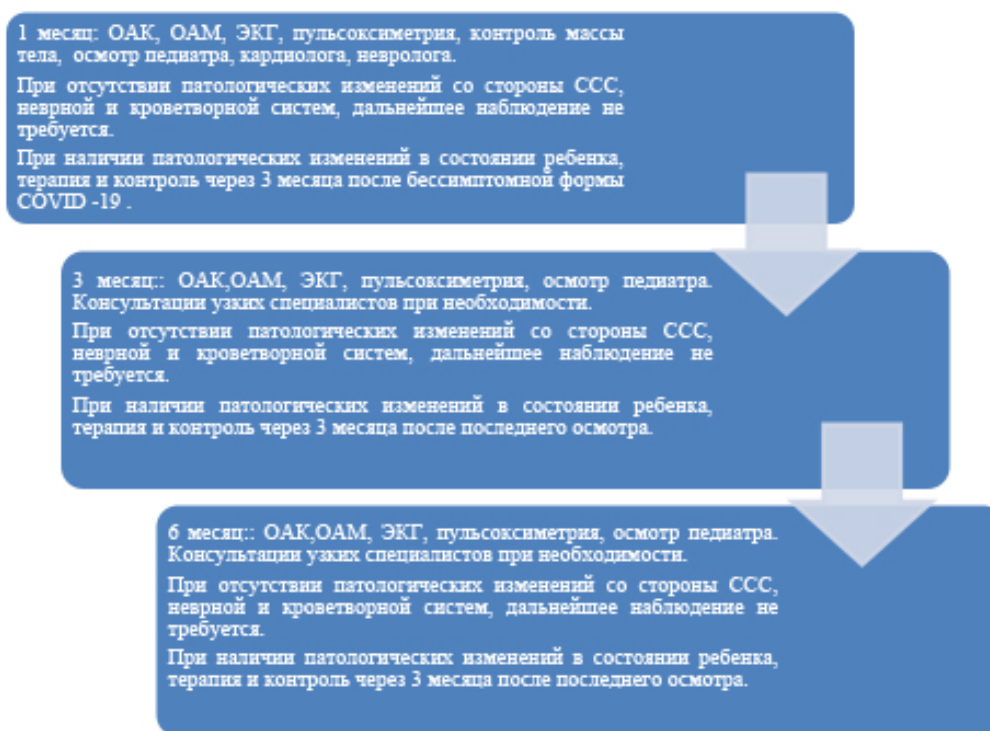


Рис. 1. Рекомендации по ведению детей перенесших бессимптомную форму COVID – 19.

Детям с бессимптомной формой COVID-19 рекомендовано наблюдение в течение 6 месяцев. Основываясь на основных осложнениях, детям рекомендовано следующее динамическое наблюдение и обследование: осмотр педиатра 1 раз в месяц, контроль общего анализа крови, электрокардиографическое исследование и оценка психомоторного развития 1 раз в месяц, при наличии патологических синдромов и симптомов, 1 раз в неделю до полного восстановления состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети, перенесших бессимптомную форму COVID-19, имеют изменения со стороны сердечно-сосудистой, нервной и кровяной систем,

и требуют динамического наблюдения и своевременной реабилитации. Настоящее исследование демонстрирует возможный алгоритм динамического наблюдения после заболевания, чтобы своевременно выявить проблемные точки и оказать наибольшее влияние на восстановление. Наблюдение за обследованной группой детей продолжается для оценки отдаленных последствий COVID-19 и разработки реабилитационно-реабилитационных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu Y. C., Chen C. S., Chan Y. J. The outbreak of COVID-19: an overview. *J Chin Med Assoc.* 2020;83:217–20.
2. Azim D., Nasim S., Kumar S., Hussain A., Patel S. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2020;12:e8790. doi:10.7759/cureus.8790.
3. Varatharaj A, Thomas N., Ellul M. A., Davies NWS, Pollak T. A., Tenorio E. L. Neurological and neuro-psychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020. doi:10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
4. Volpe J. J. *Neurology of the newborn.* 5nd ed. Philadelphia; 2008.
5. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Bot A. L., Hamon A., Gouze H. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020; 81:e4–e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029.
6. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ.* 2020;371: m3981. doi:10.1136/bmj.m3981.
7. Пальчик А. Б. Лекции по неврологии развития. М.: «МЕДпресс-информ»; 2017.
8. Журба Л. Т., Мастюкова Е.А. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина. 1990:276–300.
9. Володин Н. Н. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе. *Журнал неврологии и психиатрии.* С.С. Корсакова. 2017;7:4-9.
10. Tezer H., Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):592–603.
11. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-95. Geneva: WHO; 2020 [Internet]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200424-sitrep-95-covid-19.pdf?sfvrsn=e8065831_4.
12. Su L., Ma X., Yu H., Zhang Z., Bian P., Han Y. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:707–713.
13. Mabial G., Sukhareva I.A., Khoo C. S., Bayrakova I. V. Dynamic Trends Of Socio-Economic Consequences Of The Covid-19 Pandemic European Proceedings of Social and Behavioural Sciences EpSBS II International Conference on Economic and Social Trends for Sustainability of Modern Socie 2021, P 71-82. doi:10.15405/epsbs.2021.09.02.8.

REFERENCES

1. Wu Y. C., Chen C. S., Chan Y. J. The outbreak of COVID-19: an overview. *J Chin Med Assoc.* 2020;83:217–20.
2. Azim D., Nasim S., Kumar S., Hussain A., Patel S. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2020;12:e8790. doi:10.7759/cureus.8790.
3. Varatharaj A, Thomas N., Ellul M. A., Davies NWS, Pollak T. A., Tenorio E. L. Neurological and neuro-psychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020. doi:10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
4. Volpe J. J. *Neurology of the newborn.* 5nd ed. Philadelphia; 2008.
5. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Bot A. L., Hamon A., Gouze H. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020; 81:e4–e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029.
6. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ.* 2020;371: m3981. doi:10.1136/bmj.m3981.
7. Palchik A. B. *Lekcii po nevrologii razvitiya.* M.: «MEDpress-inform»; 2012. (In Russ.).
8. Zhurba L. T., Mastjukova E. A. *Narusheniye psichomotornogorazvitiyadetypervogogodazhizni.* M.: Medicina. 1990:276–300. (In Russ.).
9. Volodin N. N. *Aktualnie problem perinatalnoi nevrologii na sovremennom etape.* *Nevrologiaipsichiatriya.* 2017;7:4 -9. (In Russ.).
10. Tezer H., Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):592–603.
11. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-95. Geneva: WHO; 2020 [Internet]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200424-sitrep-95-covid-19.pdf?sfvrsn=e8065831_4
12. Su L., Ma X., Yu H., Zhang Z., Bian P., Han Y. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:707–713.
13. Mabial G., Sukhareva I.A., Khoo C. S., Bayrakova I. V. Dynamic Trends Of Socio-Economic Consequences Of The Covid-19 Pandemic European Proceedings of Social and Behavioural Sciences EpSBS II International Conference on Economic and Social Trends for Sustainability of Modern Socie 2021, P 71-82. doi:10.15405/epsbs.2021.09.02.8.

ЗАВИСИМОСТЬ ОТВЕТА НА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ SARS-COV-2-ПОРАЖЕНИИ ЛЁГКИХ

Яцков И. А.¹, Белоглазов В. А.¹, Шадчнева Н. А.¹, Шадуро Д. В.¹, Зяблицкая Е. Ю.²,
Куницкая Ю. Е.², Голованов А. В.³

¹Кафедра внутренней медицины №2, ²Центральная научно-исследовательская лаборатория, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Яцков Игорь Анатольевич, ассистент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: egermd@yandex.ru

For correspondence: Igor A. Yatskov, Assistant of Department of Internal Medicine №2, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: egermd@yandex.ru

Information about authors:

Yatskov I. A., <http://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Beloglazov V. A., <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Shadchneva N. A., <http://orcid.org/0000-0001-9717-7782>

Shaduro D. V., <http://orcid.org/0000-0002-3609-792X>

Zyablitskaya E. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Kunitskaya J. E., <http://orcid.org/0000-0002-3900-1671>

Golovanov A. V., <http://orcid.org/0000-0002-2861-9986>

РЕЗЮМЕ

Исследовалось влияние уровней липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), пресепсина и показателей системного воспаления на ответ на противовоспалительную терапию у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких. Обследовано 104 пациента с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в возрастной группе 44-70 лет, госпитализированных в инфекционное отделение. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n = 51) – пациенты, у которых зарегистрирован положительный ответ на терапию глюкокортикостероидами, 2 группа (n = 53) – пациенты, у которых ответ на терапию не наблюдался. Также была отобрана группа контроля (n = 20). Больным было проведено исследование уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), пресепсина, ферритина и С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови. В группе больных новой коронавирусной инфекцией, в которой не был отмечен положительный ответ на терапию ГКС выявлен достоверно более высокий уровень ЛСБ - 60,1 мкг/мл (36,3; 73,5), пресепсина 3181 пг/мл (2799; 3420), ферритина 276,00 мкг/л (184,00; 463,00) и СРБ 74,3 мг/л (34,9; 108,0), по сравнению с 1 группой и группой контроля (p<0,01). В группе пациентов, не ответивших на противовоспалительную терапию ГКС, был выявлен достоверно более высокий уровень ЛСБ, пресепсина, ферритина и СРБ по сравнению с группой, в которой на данной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика. Данные результаты свидетельствуют о наличии у ряда пациентов с новой коронавирусной инфекцией дисбаланса липополисахарид-связывающих систем и связанного с этим резистентного к терапии ГКС воспаления.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, глюкокортикостероиды, липополисахарид-связывающий белок, эндотоксинемия, ферритин, пресепсин.

DEPENDENCE OF RESPONSE TO ANTI-INFLAMMATORY THERAPY ON ENDOTOXINEMIA AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN ACUTE SARS-COV-2-INFECTED LUNGS

Yatskov I. A.¹, Beloglazov V. A.¹, Shadchneva N. A.¹, Shaduro D. V.¹, Zyablitskaya E. Yu.¹, Kunitskaya J. E.¹,
Golovanov A. V.²

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia

SUMMARY

The effect of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), presepsin and systemic inflammatory parameters on the response to anti-inflammatory therapy in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease was investigated. We examined 104 patients with PCR-positive SARS-CoV-2 in the age group 44-70 years old who were hospitalized in an infectious disease ward. Patients were divided into 2 groups: Group 1 (n = 51) - patients with a positive response to glucocorticosteroid therapy, Group 2 (n = 53) - patients with no response to therapy. A control group

(n = 20) was also selected. Patients were tested for the levels of lipopolysaccharide-binding protein, presepsin, ferritin and C-reactive protein (CRP) in the peripheral blood. The group of patients with new coronavirus infection in which there was no positive response to glucocorticosteroid therapy revealed a significantly higher level of LBP, 60.1 µg/ml (36.3; 73.5), presepsin 3181 pg/mL (2799; 3420), ferritin 276.00 µg/L (184.00; 463.00), and CRP 74.3 mg/L (34.9; 108.0), compared with group 1 and controls (p<0.01). The group of patients who did not respond to anti-inflammatory glucocorticosteroid therapy showed significantly higher levels of LBP, presepsin, ferritin, and CRP compared to the group with positive clinical and laboratory dynamics on this therapy. These results suggest the presence of an imbalance of lipopolysaccharide-binding systems in a number of patients with new coronavirus infection and the associated inflammation resistant to glucocorticosteroid therapy.

Key words: SARS-CoV-2, glucocorticosteroids, lipopolysaccharide-binding protein, endotoxemia, ferritin, presepsin

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 по состоянию на 28 сентября 2021 года унесла более чем 4,8 миллионов жизней по всему миру [1]. SARS-CoV-2 способна вызывать угрожающее жизни пациента поражение лёгких, которое иммунологически схоже с респираторным дистресс-синдромом взрослых (ОРДС), и сопровождается гипервоспалительным ответом клеток врожденной иммунной системы, проводящему к формированию синдрома «цитокинового шторма», что требует интенсивной противовоспалительной терапии системными глюкокортикоидными (ГКС), ингибиторами янус-киназы, интерлейкинов 6, 1β, 17 [2]. Однако самой распространенной группой препаратов на данный момент все же являются ГКС [2; 3; 4; 5]. Данные об эффективности противовоспалительной терапии разнятся от исследования к исследованию, что может быть связано с множеством факторов, таких как пол, этническая принадлежность, наличие и отсутствие сопутствующих заболеваний, отягощающих течение инфекции, клинического фенотипа заболевания [5; 6].

В качестве одного из важнейших факторов, потенцирующих действие вируса SARS-CoV-2 и влияющих на результаты противовоспалительной терапии, по нашему мнению, может выступать липополисахарид грамотрицательной флоры (эндотоксин, ЛПС), который является сильным активатором механизмов врожденной иммунной системы. Из литературы известно, что эндотоксин различными путями может принимать участие во всех звеньях патогенеза вирусного поражения лёгких, вызванного SARS-CoV-2, а именно: увеличивать синтез активных форм кислорода (ROS) и снижать биодоступности эндотелиального NO [7], что приводит к возникновению и прогрессированию эндотелиальной дисфункции; взаимодействовать с монослоем сурфактанта, нарушая его физико-химические свойства [8].

Через толл-подобные рецепторы 4-го типа (TLR4) ЛПС приводит к запуску p38MAPK, и последующей транслокации p65 ядерного фактора-каппа В (NF-κB) в ядро, что приводит к транскрипции IL-6 и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) [7]; непосредственно связываясь с S

белком вируса усиливает активацию NF-κB в моноцитарных клетках TLR-1 и цитокиновые ответы в мононуклеарных клетках крови [9].

Повышение транслокации ЛПС на оси кишечник-кровь и уровня циркулирующего эндотоксина непосредственно отражается на состоянии основных липополисахарид-связывающих систем, а также изменению показателей системного воспаления, таких как СРБ и ферритин.

Целью нашего исследования было провести анализ уровня ЛПС, пресеписина и маркеров системного воспаления у пациентов с различным ответом на терапию ГКС, госпитализированных с SARS-CoV-2-поражением лёгких в Республике Крым.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 104 пациента с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких, госпитализированных на 7±2 день заболевания в инфекционное отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», с 16 апреля по 15 июня 2021 г. Диагноз был поставлен руководствуясь временными рекомендациями Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 с методов амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты, у которых зарегистрирован положительный ответ на инициальную терапию ГКС, 2 группа – пациенты, у которых ответ на инициальную терапию не наблюдался, или был сомнительным. Оценка ответа на противовоспалительную терапию производилась исходя из изменений как клинических показателей, таких как снижение температуры тела, достижение контроля и стабильности показателей сатурации (SpO₂) и общего улучшения самочувствия пациента, так и лабораторных маркеров – снижения уровня СРБ, ферритина, лактатдегидрогеназы, увеличения абсолютного содержания в крови лимфоцитов.

Степень тяжести пациента с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких была классифицирована исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Про-

филактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021, и версия 11.0 от 07 мая 2021). Всем пациентам было проведено динамическое лабораторное обследование, включавшее определение уровня ЛСБ, пресепсина, ферритина и СРБ в периферической крови методом ИФА.

Содержание ферритина в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Ферритин ELISA производства CORMAY (Warsaw, Poland), результаты выражали в мкг/л.

Содержание СРБ в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора СРБ ELISA производства CORMAY (Warsaw, Poland), результаты выражали в мг/л.

Уровень гуморальных эндотоксинсвязывающих факторов (ЛСБ и пресепсина) изучали однократно: при поступлении пациента на госпитальный этап лечения. ЛСБ определяли в сыворотке крови количественным высокочувствительным

иммуноферментным методом с использованием набора ЛСБ ELISA производства Cloud-Clone corp. (Wuhan, Hubei, PRC), результаты выражали в мкг/мл. Уровень пресепсина в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Presepsin (sCD14-ST) ELISA производства Cloud-Clone corp. (Wuhan, Hubei, PRC), результаты выражали в пг/мл.

В качестве контроля, использовали данные лабораторного обследования 20 относительно здоровых людей, которые по возрасту и половому признаку соответствовали исследуемым группам.

Из 104 случаев SARS-CoV-2 средний возраст составил $56,6 \pm 9,8$ года, из них 38 (36,54%) мужчин и 66 (63,46 %) женщин. Достоверных различий по половому признаку, возрасту и ИМТ между группами выявлено не было ($p > 0,05$), однако группы пациентов отличались по соотношению больных по степени тяжести ($p < 0,001$). Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки		1 группа (n = 51)	2 группа (n = 53)	Контрольная группа (n = 20)
		1	2	3
Пол	Муж. абс. (%)	19 (37,25)	19 (35,85)	8 (40)
	Жен. абс. (%)	32 (62,75)	34 (64,15)	12 (60)
Возраст, годы		60 (54;67)	65 (59;70)	58 (49;62)
ИМТ, кг/м ²		29,58 (24,9; 32,17)	31,22 (27,1; 32,40)	28,9 (23,2; 31,62)
Температура тела в день взятия биоматериала, °С		37,8 (37,2;38,2)	37,6 (36,8;38,2)	36,7 (36,6;36,8)
Степень тяжести	Средняя абс. (%)	42 (82,35)*	25 (47,17)*	-
	Тяжелая абс. (%)	9 (17,65)*	28 (52,83)*	-

Примечание: В таблице представлены качественные (абс. (%)) и количественные (Me (Q1;Q3)) признаки. Достоверных различий по большинству показателей между группами не выявлено ($p > 0,05$), * - различия по отмеченному параметру ($p < 0,001$). ИМТ – индекс массы тела.

Информированное письменное согласие на участие в исследовании и сбор данных были получены от всех пациентов средней тяжести, а также от обслуживающего персонала в случаях тяжелого и критического заболевания.

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Изначально все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$.

Количественные показатели представлены в виде медианы (Me (Q1; Q3)), где Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, обобщающий U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$, с целью стандартизации представления статистического материала для оценки достоверности по U-критерию Манна – Уитни проводили по модульному значению уровня оценки достоверности – 95%, 99%, 99,9% ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$, соответственно). Для

сравнения частот качественных параметров использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Протокол исследования (№ 4) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 15 апреля 2021 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Исследование уровня ЛСБ производилось в Центре коллективного пользования научным обо-

рудованием «Молекулярная биология» Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2. Как видно из данных представленных в таблице во всех клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение всех изучаемых параметров по сравнению с группой контроля за исключением уровня ферритина в 1 группе.

Таблица 2

Лабораторные показатели

Признаки	1 группа (n = 26)	2 группа (n = 34)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость различий (p value)
	1	2	3	
ЛСБ, мкг/мл	41,1 (23,2; 58,0)	60,1 (36,3; 73,5)	18,6 (15,2; 20,5)	p1-2 = 0,019 p1-к < 0,001 p2-к < 0,001
sCD14-ST, пг/мл	2613 (1882; 2930)	3181 (2799; 3420)	218 (80; 292)	p1-2 < 0,001 p1-к < 0,001 p2-к < 0,001
Ферритин, мкг/л	179,0 (103,0; 303,0)	276,0 (184,00; 463,00)	164,0 (111,0; 218,0)	p1-2 = 0,004 p1-к = 0,312 p2-к < 0,001
СРБ, мг/л	28,4 (11,3; 40,9)	74,3 (34,9; 108,0)	0,5 (0,3; 0,9)	p1-2 < 0,001 p1-к < 0,001 p2-к < 0,001

Примечание: В таблице представлены количественные (Me (Q1;Q3)) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна – Уитни; p1-к – значимость отличий 1 группы от контрольной; p2-к – значимость отличий 2 группы от контрольной; p1-2 – значимость отличий 1 группы от 2-й; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, sCD14-ST – пресепсин, СРБ – С-реактивный белок.

В группе пациентов, у которых не был зарегистрирован положительный ответ на противовоспалительную терапию уровень ЛСБ - 60,1 (36,3; 73,5), пресепсина - 3181 (2799; 3420), ферритина 276,00 (184,00; 463,00) и СРБ 74,3 (34,9; 108,0) был достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группе с положительным ответом на ГКС.

При проведении корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r) установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи между показателями СРБ и ферритина в 1 группе ($r = 0,493$, $p < 0,05$). Во 2 группе была выявлена сильная прямая корреляционная связь уровней пресепсина и ЛСБ ($r = 0,709$, $p < 0,05$), зависимость

показателей ЛСБ и ферритина ($r = 0,525$, $p < 0,05$), а также отрицательная взаимосвязь уровня ЛСБ и СРБ ($r = -0,527$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГКС на данный момент являются одной из самых часто применяемых групп препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции, что связано с их способностью подавлять провоспалительный каскад так называемого «цитокинового шторма» и эффективно бороться с проявлениями острого респираторного синдрома, снижая проявление дыхательной недостаточности.

Стероиды могут использоваться у пациентов, у которых наблюдается прогрессирующее ухуд-

шение насыщения кислородом, повышенная активация провоспалительного ответа и быстрое ухудшение характеристик при визуализации грудной клетки [11]. На Западе метилпреднизолон был первым и единственным стероидом, показанным на начальном этапе, в дозе, не превышающей 0,5-1 мг/кг/день для среднетяжелых случаев и 1-2 мг/кг/день для тяжелых случаев. Более высокие дозы не рекомендовались ввиду задержки клиренса вируса из-за иммуносупрессии, опосредованной стероидами [12; 13; 14]. Дексаметазон также эффективен для снижения смертности в тяжелых и критических случаях [15].

Данные метаанализа, в котором были проанализированы истории 1703 пациентов, показали, что риск летального исхода при применении ГКС составил 0,64 (95% ДИ, 0,50-0,82; $p < 0.001$) для дексаметазона по сравнению с обычным лечением или плацебо (3 исследования, 1282 пациента и 527 смертей), для гидрокортизона 0,69 (95% ДИ, 0,43-1,12; $p = 0.13$) (3 исследования, 374 пациента и 94 смерти), и ОР составил 0,91 (95% ДИ, 0,29-2,87; $p = 0.87$) для метилпреднизолона [16].

Не смотря на сравнительно высокую эффективность ГКС, у части пациентов наблюдается плохой ответ на инициальную противовоспалительную терапию ГКС или же его полное отсутствие. А в связи с тем, проблема резистентности при терапии ГКС имеет крайне важное значение и её решение может обеспечить снижение процента летальных случаев.

В литературе описано достаточно много причин, приводящих к снижению противовоспалительного действия ГКС при острых и хронических заболеваниях, а лучше всего феномен резистентности к ГКС на данный момент описан в отношении бронхиальной астмы [17; 18]. Большое значение имеют генетические факторы, особенно мутации и дефекты генов глюкокортикоидных рецепторов (ГР) [18]. Так, повышенная экспрессия глюкокортикоидных рецепторов бета ($GR\beta$) при ряде заболеваний, включая астму, ассоциирована с резистентностью к ГКС [19].

Также высока роль провоспалительных транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор-кВ и белок-активатор-1 (AP-1). Чрезмерная активация AP-1 была определена как механизм устойчивости к глюкокортикоидам при астме, поскольку AP-1 связывает ГР и таким образом препятствует его взаимодействию с другими транскрипционными факторами [20]. AP-1 представляет собой гетеродимер белков Fos и Jun и может активироваться провоспалительными цитокинами, такими как TNF- α , действуя через JNK-путь. При хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и астме, стимуляция альвеолярных макрофагов активирует NF-кВ и другие факторы

транскрипции для включения ацетилтрансферазы гистонов, что приводит к ацетилированию гистонов и последующей транскрипции генов, кодирующих воспалительные белки, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-8 (IL-8) и гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [21]. Кортикостероиды обращают этот процесс вспять, связываясь с ГР и привлекая гистоновую деацетилазу-2 (HDAC2), прекращая ацетилирование гистонов, индуцированное NF-кВ, и выключая активированные гены воспаления. У больных ХОБЛ и курящих астматиков сигаретный дым вызывает окислительный стресс, а при тяжелой астме и ХОБЛ интенсивное воспаление вызывает окислительный стресс, нарушающий активность HDAC2. Это усиливает воспалительный ответ на активацию NF-кВ, а также снижает противовоспалительный эффект кортикостероидов, поскольку HDAC2 теперь не в состоянии обратить ацетилирование гистонов [21].

При инфекции SARS-CoV-2 также описаны механизмы развития окислительного стресса, который способен влиять на HDAC2 [22], что нарушает процесс подавления NF-кВ, чрезмерная активация которого при новой коронавирусной инфекции может быть обусловлена не только действием самого вируса, но и мощнейшим индуктором TLR4-зависимого провоспалительного каскада – ЛПС. Усиленная транслокация эндотоксина в системный кровоток, связанная как с влиянием непосредственно самого вируса на энтероциты, так и с нарушением микробиома кишечника при неадекватной антибиотикотерапии на ранних этапах лечения [23; 24], непосредственно отражается на состоянии липополисахарид-связывающих систем, изменение показателей которых наглядно представлены в нашем исследовании (таблица 2). Одним из маркеров кишечной проницаемости для ЛПС служит ЛСБ, что при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 является отражением многофакторного поражения кишечного барьера [25; 26].

Повышенные уровни ЛСБ были зарегистрированы у пациентов с COVID-19 в работе Hoel H. с соав. (2021). При этом наибольшие уровни ЛСБ были зарегистрированы у пациентов с поражением сердца и коррелировали с уровнем NT-pro-BN, IL-18 и IL-1RA [27].

Через толл-подобные рецепторы 4-го типа ЛПС приводит к запуску p38MAPK, и последующей транслокации p65 NF-кВ в ядро, что приводит к транскрипции IL-6 и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) [7], а также непосредственно связываясь с S белком вируса усиливает активацию ядерного фактора-каппа В (NF-кВ) в моноцитарных клетках THP-1 и цитокиновые ответы в мононуклеарных клетках крови [9]. Данное воздействие ЛПС может приводить к

дисбалансу провоспалительных цитокинов и усиленной активации AP-1. К тому же, в литературе достаточно детально задокументировано влияние ЛПС на увеличение образования биологически активных веществ, повышающих активность перекисного окисления и развития оксидативного стресса, что может дополнительно влиять на активность HDAC2 с отрицательной стороны [28; 29].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что повышенная транслокация ЛПС в системный кровоток, косвенно подтверждающаяся увеличением уровней таких маркеров как ЛСБ и sCD14-ST, ведет к дисбалансу в системе провоспалительных транскрипционных факторов, повышая экспрессию NF-κB и AP-1, а также, индуцируя процессы перекисного окисления, нарушая HDAC2-зависимое деацетилирование гистонов. Комплекс вышеописанных изменений может влиять на ответ на противовоспалительную терапию ГКС при новой коронавирусной инфекции и требует более детального и углубленного изучения.

Как показали наши исследования высокий уровень системного воспаления и маркеров системной эндотоксинемии являются предикторами неэффективности инициальной терапии системными ГКС. Поэтому у данной категории больных инициальная терапия должна быть направлена на купирование цитокинового шторма антицитокиновыми препаратами, а также снижение уровня циркулирующего эндотоксина путем применения средств воздействующий на эпителиальный и печеночный барьер, с последующим применением ГКС как второй линии терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня циркулирующего эндотоксина и дисбаланс липополисахарид-связывающих систем являются предикторами низкой эффективности инициальной противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами в острый период SARS-CoV-2 инфекции. Пациенты с высоким уровнем маркеров эндотоксинемии нуждаются в более раннем назначении препаратов биологической терапии, для купирования так называемого «цитокинового шторма», а также применении препаратов, способных снизить эндотоксиновую нагрузку на системный кровоток.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» №ВГ14/2020 в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Funding. The work is supported by the grant of «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» №ВГ14/2020 and performed in the Center for the shared use of scientific equipment «Molecular biology» of the Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: September 28, 2021.
2. Villar J., Confalonieri M., Pastores S. M., Meduri G. U. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(4):e0111. doi:10.1097/CCE.000000000000111.
3. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Natale M., Lotti P., Aquilini D., Landini G., Cimolato B., Pietro M., Trezzi M., Stobbione P., Frausini G., Navarra A., Nicastrì E., Sotgiu G., Goletti D. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *The Journal of infection.* 2020;81(4):647–679. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.052.
4. Kalil A. C., Patterson T. F., Mehta A. K., Tomashek K. M., Wolfe C. R., Ghazaryan V., Marconi V. C., Ruiz-Palacios G. M., Hsieh L., Kline S., Tapson V., Iovine N. M., Jain M. K., Sweeney D. A., El Sahly H. M., Branche A. R., Regalado Pineda J., Lye D. C., Sandkovsky U., Luetkemeyer A. F., Cohen S. H., Finberg R. W., Jackson P. E. H., Taiwo B., Paules C. I., Arguinchona H., Erdmann N., Ahuja N., Frank M., Oh M. D., Kim E. S., Tan S. Y., Mularski R. A., Nielsen H., Ponce P. O., Taylor B. S., Larson L., Roupheal N. G., Saklawi Y., Cantos V. D., Ko E. R., Engemann J. J., Amin A. N., Watanabe M., Billings J., Elie M. C., Davey R. T., Burgess T. H., Ferreira J., Green M., Makowski M., Cardoso A., de Bono S., Bonnett T., Proschan M., Deye G. A., Dempsey W., Nayak S. U., Dodd L. E., Beigel J. H. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994.
5. McGonagle 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;19(6):102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.
6. Karan A., Ali K., Rambaran K., Del Corral P., Sakhamuri S., Teelucksingh S. COVID-19 and ethnicity: Does reduced responsiveness to

- glucocorticoids explain the more aggressive nature of disease among minorities? *Med Hypotheses*. 2020;144:110220. doi:10.1016/j.mehy.2020.110220.
7. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111334. doi:10.1016/j.biopha.2021.111334.
8. Wang C., Xu J., Yang L., Xu Y., Zhang X., Bai C., Kang J., Ran P., Shen H., Wen F., Huang K., Yao W., Sun T., Shan G., Yang T., Lin Y., Wu S., Zhu J., Wang R., Shi Z., Zhao J., Ye X., Song Y., Wang Q., Zhou Y., Ding L., Yang T., Chen Y., Guo Y., Xiao F., Lu Y., Peng X., Zhang B., Xiao D., Chen C. S., Wang Z., Zhang H., Bu X., Zhang X., An L., Zhang S., Cao Z., Zhan Q., Yang Y., Cao B., Dai H., Liang L., He J. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health (CPH) study): a national cross-sectional study. *Lancet*. 2018;391(10131):1706-1717. doi:10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
9. Lu Y. C., Yeh W. C., Ohashi P. S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008;42(2):145-151. doi:10.1016/j.cyto.2008.01.006.
10. Petruk G., Puthia M., Petrlova J., Samsudin F., Strömdahl A. C., Cerps S., Uller L., Kjellström S., Bond P. J., Schmidtchen A. A. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(12):916-932. doi:10.1093/jmcb/mjaa067.
11. Wagner C., Griesel M., Mikolajewska A., Mueller A., Nothacker M., Kley K., Metzendorf M. I., Fischer A. L., Kopp M., Stegemann M., Skoetz N., Fichtner F. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD014963. doi:10.1002/14651858.CD014963.
12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Arabi Y. M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A. A., Almekhlafi G. A., Hussein M. A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdulmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A. M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H. H., Al Harthy A., Deeb A. M., Al Mutairi H., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F. G., Fowler R. A. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116.
14. Lee N., Allen Chan K. C., Hui D. S., Ng E. K., Wu A., Chiu R. W., Wong V. W., Chan P. K., Wong K. T., Wong E., Cockram C. S., Tam J. S., Sung J. J., Lo Y. M. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304-9. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006.
15. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-COVID-19-patients>. Accessed: September 28, 2021.
16. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J. A. C., Murthy S., Diaz J. V., Slutsky A. S., Villar J., Angus D. C., Annane D., Azevedo L. C. P., Berwanger O., Cavalcanti A. B., Dequin P. F., Du B., Emberson J., Fisher D., Giraudeau B., Gordon A. C., Granholm A., Green C., Haynes R., Heming N., Higgins J. P. T., Horby P., Jüni P., Landray M. J., Le Gouge A., Leclerc M., Lim W. S., Machado F. R., McArthur C., Meziani F., Møller M. H., Perner A., Petersen M. W., Savovic J., Tomazini B., Veiga V. C., Webb S., Marshall J. C. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. doi:10.1001/jama.2020.17023.
17. Palumbo M. L., Prochnik A., Wald M. R., Genaro A. M. Chronic Stress and Glucocorticoid Receptor Resistance in Asthma. *Clin Ther*. 2020;42(6):993-1006. doi:10.1016/j.clinthera.2020.03.002.
18. Orbak Z. Glucocorticoid resistance. *Biochemistry*. 2006;71:1073-1081. doi:10.1134/S0006297906100038.
19. Pujols L., Mullol J., Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: relevance in airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(2):93-9. doi:10.1007/s11882-007-0005-3.
20. Adcock I. M., Lane S. J., Brown C. R., Lee T. H., Barnes P. J. Abnormal glucocorticoid receptor-activator protein 1 interaction in steroid-resistant asthma. *J Exp Med*. 1995;182(6):1951-1958. doi:10.1084/jem.182.6.1951.
21. Barnes P.J. Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:93-115. doi:10.1007/164_2016_62.
22. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. COVID-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Annals*

of the Russian academy of medical sciences. 2020;75(4):318-325. doi:10.15690/vramn1360.

23. Langford B. J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J. R., Westwood D., Daneman N., MacFadden D. R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-531. doi:10.1016/j.cmi.2020.12.018.

24. Brenchley J. M., Douek D. C. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:149-173. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075001.

25. Schumann R. R., Leong S. R., Flagg G. W., Gray P. W., Wright S. D., Mathison J. C., Tobias P. S., Ulevitch R. J. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science.* 1990;249(4975):1429-31. doi:10.1126/science.2402637.

26. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., Yeoh Y. K., Li A. Y. L., Zhan H., Wan Y., Chung A. C. K., Cheung C. P., Chen N., Lai C. K. C., Chen Z., Tso E. Y. K., Fung K. S. C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D. S. C., Chan F. K. L., Chan P. K. S., Ng S. C. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944-955.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048.

27. Hoel H., Heggelund L., Reikvam D. H., Stiksrud B., Ueland T., Michelsen A. E., Otterdal K., Muller K. E., Lind A., Muller F., Dudman S., Aukrust P., Dyrhol-Riise A. M., Holter J. C., Trøseid M. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med.* 2021;289(4):523-531. doi:10.1111/joim.13178.

28. Huang J., Peng W., Zheng Y., Hao H., Li S., Yao Y., Ding Y., Zhang J., Lyu J., Zeng Q. Upregulation of UCP2 Expression Protects against LPS-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2758262. doi:10.1155/2019/2758262.

29. Khan M. S., Ali T., Kim M. W., Jo M. H., Jo M. G., Badshah H., Kim M. O. Anthocyanins protect against LPS-induced oxidative stress-mediated neuroinflammation and neurodegeneration in the adult mouse cortex. *Neurochem Int.* 2016;100:1-10. doi:10.1016/j.neuint.2016.08.005.

REFERENCES

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: September 28, 2021.

2. Villar J., Confalonieri M., Pastores S. M., Meduri G. U. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019.

Crit Care Explor. 2020;2(4):e0111. doi:10.1097/CCE.0000000000000111.

3. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Natale M., Lotti P., Aquilini D., Landini G., Cimolato B., Pietro M., Trezzi M., Stobbione P., Frausini G., Navarra A., Nicastrì E., Sotgiu G., Goletti D. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *The Journal of infection.* 2020;81(4):647-679. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.052.

4. Kalil A. C., Patterson T. F., Mehta A. K., Tomashek K. M., Wolfe C. R., Ghazaryan V., Marconi V. C., Ruiz-Palacios G. M., Hsieh L., Kline S., Tapson V., Iovine N. M., Jain M. K., Sweeney D. A., El Sahly H. M., Branche A. R., Regalado Pineda J., Lye D. C., Sandkovsky U., Luetkemeyer A. F., Cohen S. H., Finberg R. W., Jackson P. E. H., Taiwo B., Paules C. I., Arguinchona H., Erdmann N., Ahuja N., Frank M., Oh M. D., Kim E. S., Tan S. Y., Mularski R. A., Nielsen H., Ponce P. O., Taylor B. S., Larson L., Roupheal N. G., Saklawi Y., Cantos V. D., Ko E. R., Engemann J. J., Amin A. N., Watanabe M., Billings J., Elie M. C., Davey R. T., Burgess T. H., Ferreira J., Green M., Makowski M., Cardoso A., de Bono S., Bonnett T., Proschan M., Deye G. A., Dempsey W., Nayak S. U., Dodd L. E., Beigel J. H. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994.

5. McGonagle 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;19(6):102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.

6. Karan A., Ali K., Rambaran K., Del Corral P., Sakhamuri S., Teelucksingh S. COVID-19 and ethnicity: Does reduced responsiveness to glucocorticoids explain the more aggressive nature of disease among minorities? *Med Hypotheses.* 2020;144:110220. doi:10.1016/j.mehy.2020.110220.

7. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;137:111334. doi:10.1016/j.biopha.2021.111334.

8. Wang C., Xu J., Yang L., Xu Y., Zhang X., Bai C., Kang J., Ran P., Shen H., Wen F., Huang K., Yao W., Sun T., Shan G., Yang T., Lin Y., Wu S., Zhu J., Wang R., Shi Z., Zhao J., Ye X., Song Y., Wang Q., Zhou Y., Ding L., Yang T., Chen Y., Guo Y., Xiao F., Lu Y., Peng X., Zhang B., Xiao D., Chen C. S., Wang Z., Zhang H., Bu X., Zhang X., An L., Zhang S., Cao Z., Zhan Q., Yang Y., Cao B., Dai H., Liang L., He J. Prevalence and risk factors of chronic obstructive

- pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health (CPH) study): a national cross-sectional study. *Lancet*. 2018;391(10131):1706-1717. doi:10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
9. Lu Y. C., Yeh W. C., Ohashi P. S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008;42(2):145-151. doi:10.1016/j.cyto.2008.01.006.
10. Petruk G., Puthia M., Petrlova J., Samsudin F., Strömdahl A.C., Cerps S., Uller L., Kjellström S., Bond P. J., Schmidtchen A. A. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(12):916-932. doi:10.1093/jmcb/mjaa067.
11. Wagner C., Griesel M., Mikolajewska A., Mueller A., Nothacker M., Kley K., Metzendorf M. I., Fischer A. L., Kopp M., Stegemann M., Skoetz N., Fichtner F. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD014963. doi:10.1002/14651858.CD014963.
12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Arabi Y. M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A. A., Almekhlafi G. A., Hussein M. A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdulmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A. M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H. H., Al Harthy A., Deeb A. M., Al Mutairi H., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F. G., Fowler R. A. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116.
14. Lee N., Allen Chan K. C., Hui D. S., Ng E. K., Wu A., Chiu R. W., Wong V. W., Chan P. K., Wong K. T., Wong E., Cockram C. S., Tam J. S., Sung J. J., Lo Y. M. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304-9. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006.
15. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-COVID-19-patients>. Accessed: September 28, 2021.
16. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J. A. C., Murthy S., Diaz J. V., Slutsky A. S., Villar J., Angus D. C., Annane D., Azevedo L. C. P., Berwanger O., Cavalcanti A. B., Dequin P. F., Du B., Emberson J., Fisher D., Giraudeau B., Gordon A. C., Granholm A., Green C., Haynes R., Heming N., Higgins J. P. T., Horby P., Jüni P., Landray M. J., Le Gouge A., Leclerc M., Lim W. S., Machado F. R., McArthur C., Meziani F., Møller M. H., Perner A., Petersen M. W., Savovic J., Tomazini B., Veiga V. C., Webb S., Marshall J. C. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. doi:10.1001/jama.2020.17023.
17. Palumbo M. L., Prochnik A., Wald M. R., Genaro A. M. Chronic Stress and Glucocorticoid Receptor Resistance in Asthma. *Clin Ther*. 2020;42(6):993-1006. doi:10.1016/j.clinthera.2020.03.002.
18. Orbak Z. Glucocorticoid resistance. *Biochemistry*. 2006;71:1073-1081. doi:10.1134/S0006297906100038.
19. Pujols L., Mullol J., Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: relevance in airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(2):93-9. doi:10.1007/s11882-007-0005-3.
20. Adcock I. M., Lane S. J., Brown C. R., Lee T. H., Barnes P. J. Abnormal glucocorticoid receptor-activator protein 1 interaction in steroid-resistant asthma. *J Exp Med*. 1995;182(6):1951-1958. doi:10.1084/jem.182.6.1951.
21. Barnes P.J. Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:93-115. doi:10.1007/164_2016_62.
22. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. COVID-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(4):318-325. doi:10.15690/vramn1360.
23. Langford B. J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J. R., Westwood D., Daneman N., MacFadden D. R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):520-531. doi:10.1016/j.cmi.2020.12.018.
24. Brenchley J. M., Douek D. C. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:149-173. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075001.
25. Schumann R. R., Leong S. R., Flaggs G. W., Gray P. W., Wright S. D., Mathison J. C., Tobias P. S., Ulevitch R. J. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*. 1990;249(4975):1429-31. doi:10.1126/science.2402637.
26. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., Yeoh Y. K., Li A. Y. L., Zhan H., Wan Y., Chung A. C. K., Cheung

- C. P., Chen N., Lai C. K. C., Chen Z., Tso E. Y. K., Fung K. S. C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D. S. C., Chan F. K. L., Chan P. K. S., Ng S. C. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-955.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048.
27. Hoel H., Heggelund L., Reikvam D. H., Stiksrud B., Ueland T., Michelsen A. E., Otterdal K., Muller K. E., Lind A., Muller F., Dudman S., Aukrust P., Dyrhol-Riise A. M., Holter J. C., Trøseid M. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med*. 2021;289(4):523-531. doi:10.1111/joim.13178.
28. Huang J., Peng W., Zheng Y., Hao H., Li S., Yao Y., Ding Y., Zhang J., Lyu J., Zeng Q. Upregulation of UCP2 Expression Protects against LPS-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:2758262. doi:10.1155/2019/2758262.
29. Khan M. S., Ali T., Kim M. W., Jo M. H., Jo M. G., Badshah H., Kim M. O. Anthocyanins protect against LPS-induced oxidative stress-mediated neuroinflammation and neurodegeneration in the adult mouse cortex. *Neurochem Int*. 2016;100:1-10. doi:10.1016/j.neuint.2016.08.005.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННОГО РАБДОМИОЛИЗА У ПОДРОСТКА В ПРАКТИКЕ ИНФЕКЦИОНИСТА

Бобрышева А. В.¹, Крюгер Е. А.¹, Рымаренко Н. В.¹, Щедрова О. В.²

¹Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская детская клиническая больница», 295034, ул. Титова, дом 71, Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Бобрышева Алена Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: alona.radost@yandex.ua

For correspondence: Alena V. Bobrysheva, PhD, assistant professor of Pediatrics with the course of children's infectious diseases, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: alona.radost@yandex.ua

Information about authors:

Bobrysheva A. V., <http://orcid.org/0000-0002-7056-8270>

Kruger E. A., <http://orcid.org/0000-0002-0378-1514>

Rymarenko N. V., <http://orcid.org/0000-0002-6288-7300>

Shchedrova O. V., <http://orcid.org/0000-0003-3839-5741>

РЕЗЮМЕ

Рабдомиолиз представляет собой клинико-лабораторным синдромом. Является результатом разрушения мышечной ткани с накоплением клеточного содержимого миоцитов в плазме. В дальнейшем происходит высвобождение продуктов разложения мышечных клеток и появление в крови свободного белка – миоглобина. Причиной синдрома рабдомиолиза могут быть как прямые, так и не прямые повреждения скелетных мышц. Различают травматические и нетравматические причины развития рабдомиолиза. К нетравматическим причинам относятся мышечные дистрофии, электролитные нарушения (гипокалиемия), воспалительные заболевания мышц (дерматомиозит, полимиозит) и различные системные инфекции (лептоспироз, иерсиниозная инфекция, грипп и др.). Одна из причин развития рабдомиолиза – это обменная миопатия в виде наследственной патологии с развитием миоглобинурии. Клиническая картина определяется объемом некроза мышечной ткани. К основным клиническим проявлениям рабдомиолиза относят мышечная слабость, боли и отек мышц, изменение цвета мочи (темный цвет), быстрое развитие почечной недостаточности, снижение диуреза вплоть до анурии. В статье описан клинический случай наследственно-обусловленного рабдомиолиза у подростка 15 лет. При поступлении в стационар подросток предъявлял жалобы на сильнейшие боли в мышцах ног, невозможности стоять и ходить, слабость, рвоту, тошноту, боли в животе, изменение цвета мочи на красный, без нарушения частоты мочеиспусканий и объема, однократно разжиженный стул. При обследовании у ребенка отмечалось повышение уровня креатинкиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ). В моче отмечалась макрогематурия (эритроциты свежие 45-50 в поле зрения), протеинурия (7,7 г/л), снижение относительной плотности до 1015, ацетоновые тела. При доплерографии сосудов почек выявлено повышение индекса периферического сопротивления до 0,75-0,77 (норма- 0,6-0,7), скоростные показатели были снижены. Было проведено исследование мутаций в гене LPIN1 методом секвенирования ребенку, его родителям и подтверждено генетически детерминированный вариант, аутомно-рецессивный тип наследования рабдомиолиза.

Ключевые слова: рабдомиолиз, наследственная миоглобинурия, дети

PECULIARITIES OF THE CURRENT OF HEREDITATED RABDOMYOLYSIS IN ADOLESCENTS IN THE PRACTICE OF AN INFECTIOLOGIST.

Bobrysheva A. V.¹, Kruger E. A.¹, Rymarenko N. V.¹, Shchedrova O. V.²

¹Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²State budgetary healthcare institution of the Republic of Crimea «Republican Children's Clinical Hospital», Simferopol, Russia.

SUMMARY

Rhabdomyolysis is a clinical and laboratory syndrome that occurs as a result of damage to skeletal muscles with the release of the cellular contents of myocytes into the plasma. Subsequently, the products of decomposition of muscle cells are released and the free oxygen-binding protein, myoglobin, appears in the circulatory system. Direct or indirect damage to skeletal muscles can be the cause of rhabdomyolysis syndrome. Distinguish between traumatic and non-traumatic causes. Non-traumatic causes include muscular dystrophies, electrolyte disturbances (hypokalemia), inflammatory muscle diseases (dermatomyositis, polymyositis), and various systemic infections (leptospirosis, yersiniosis infection, influenza, etc.). One of the reasons for the development of rhabdomyolysis is metabolic myopathy in the form of hereditary pathology with the development of myoglobinuria. The clinical picture is determined by the volume of muscle tissue necrosis. The main clinical manifestations of rhabdomyolysis

include muscle weakness, pain and muscle swelling, discoloration of urine (dark color), rapid development of renal failure, decreased diuresis up to anuria. The article describes a clinical case of hereditary rhabdomyolysis in a 15-year-old teenager. Upon admission to the hospital, the teenager complained of severe pain in the muscles of the legs, inability to stand and walk, weakness, vomiting, nausea, abdominal pain, a change in the color of urine to red, without disturbing the frequency of urination and volume, once liquefied stool. During examination, the child showed an increase in the levels of creatine kinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP). In the urine, gross hematuria (fresh erythrocytes 45-50 in the field/view), proteinuria (7,7 g/l), a decrease in relative density to 1015, acetone bodies were noted. Doppler imaging of the renal vessels revealed an increase in the peripheral resistance index to 0,75-0,77 (the norm is 0.6-0.7), the speed indicators were reduced. A study of mutations in the LPIN1 gene was carried out by sequencing for a child and his parents, and a genetically determined variant, an autosomal recessive type of inheritance of rhabdomyolysis, was confirmed.

Key words: rhabdomyolysis, hereditary myoglobinuria, children

Эпиграфом к этой статье может стать афоризм, принадлежащий Д. Миллеру: «Мышление трагически невидимо» [1].

Клиническое мышление врача – важнейшая ценность специалиста любой медицинской специальности, формируется и углубляется годами. Этот длительный процесс, который включает в себя и период обучения в медицинском университете, и каждый случай клинической практической работы, и все прочитанные и проработанные лично научные публикации, статьи, монографии, и «работу мысли» на научных, клинических конференциях, во время разбора, консилиумов тяжелых «непонятных» больных. Этот список можно продолжать еще долго и поставить точку, пожалуй, невозможно.

Успешный врач, он же является клиницистом. Это специалист, обладающий хорошей базой знаний, необходимым уровнем навыков и умений, но и, кроме того, способный клинически мыслить. Отличительной особенностью врачебной профессии является то, что при отсутствии клинического мышления даже знание многих фактов, имеющих отношение к больному, может оказаться недостаточным для успешной диагностики заболевания, постановки правильного диагноза, а также назначения эффективного лечения.

Известно, что врачебное мастерство складывается из накопленного базового объема знаний, клинического опыта, интуиции и набора качеств. Все это помогает врачу правильно осмыслить причины и патофизиологические механизмы болезней. Именно все это перечисленное и формирует у клинициста так называемое «клиническое мышление».

Однако, клиническое мышление содержит в себе нюансы общенаучного мышления. Зачастую клиницист в своей практике сталкивается с несколькими неизвестными. Другая особенность современной клинической практики – это необходимость принятия решений на рассуждение в условиях дефицита времени. Данное обстоятельство может стимулировать или даже замедлять врачебную мысль. Но и само взаимное отношение врача и больного неминуемо окрашивает мыслительный процесс доктора и все коллизии отноше-

ний в эмоциональные тона. И все же, в основе клинического мышления лежат законы и принципы логики. Любимое занятие сыщика Шерлока Холмса в виде решения загадок с множеством неизвестных стало вполне рядовым врачебным занятием. Без овладения этими принципами на осознанном уровне доктор уже не способен качественно подходить к решению профессиональных задач.

В повседневной практике врачами неосознанно применяются логические законы и строятся разнообразные умозаключения (силлогизмы). Использование логики в процессе диагностической и лечебной деятельности собственно и является клиническим, врачебным мышлением. В основе подготовки практического врача – клиника. Так, интерпретацией термина клиника (от греч. *kliné* – кровать, ложе) является больница, где учатся будущие врачи. В более широком смысле клиникой называют область медицины, которая занимается диагностикой, лечением и профилактикой заболеваний. С этим обстоятельством и связано возникновение понятия «клиническое мышление».

При этом редкие заболевания, в сложных клинических ситуациях включаются в список дифференциально – диагностического алгоритма уже на этапе исключения всех более распространенных, часто встречающихся в данном возрасте, данной местности заболеваний. Опыт, накопленный за годы работы врачом, если не передавать, не делиться, остается «мертвым», «лежащей на полке книгой», «просто еще одним» эпизодом практики.

Рабдомиолиз, в основе которого лежит нетравматическое повреждение мышц, встречается крайне редко в практике как инфекциониста, так и педиатра [2]. Первичная диагностика данного состояния зачастую затруднена. В связи с тем, что основными симптомами рабдомиолиза могут быть значительное потемнение мочи и миалгии, то ошибочно вместо рабдомиолиза доктора ставят диагноз гломерулонефрита или вирусного гепатита, но и других инфекционных заболеваний, таких как, например лептоспироз [3; 4]. Принципиально различная тактика в лечении этих нозологических форм требует их тщательной дифференциальной

диагностики на раннем этапе, а также проведения расширенного дифференциального диагноза.

Проведение дифференциального диагноза при инфекционной патологии является как необходимым, так, в той же степени, важным залогом правильной диагностики. При этом, синдромы и симптомы при ряде инфекционных и неинфекционных заболеваний имеют однотипные и, зачастую, очень похожие клинические проявления, а редко встречающиеся нозологии, требуют от врачей педиатров, инфекционистов как углубленных знаний, так и клинического мышления.

Сложность дифференциальной диагностики в практике врача, зачастую, обусловлена еще и необходимостью знаний течения различной нозологии еще и в зависимости от возрастных особенностей у детей.

Зачастую триггерами старта различных заболеваний и патологий являются инфекционные возбудители, что требует проведения дифференциального диагноза, как многих инфекционных заболеваний, так и болезней неинфекционного генеза со сходными клиническими симптомами и синдромами, в том числе, генетически детерминированными.

Возбудители инфекционных заболеваний, как правило, не относятся к частым факторам развития рабдомиолиза. Изучение и знание данной проблемы в практике инфекциониста, в том числе при проведении дифференциальной диагностики, на современном этапе является важным и актуальным этапом в клинической практике. Многие заболевания как инфекционной, так и неинфекционной этиологии могут сопровождаться развитием рабдомиолиза, появление миоглобина в крови и моче. Данный факт указывает на значимую роль мышечной системы, которая в организме представлена более чем 40% массы, в разнообразных патологических процессах и о прямом влиянии на течение и исход основного заболевания [5].

Так, на современном этапе определена ассоциация среди вирусных, бактериальных, риккетсиозных инфекций и рабдомиолизом.

Среди инфекционных этиологических вариантов формирования рабдомиолиза более часто встречаемыми являются вирусы гриппа типа А и В. За ними по частоте встречаемости идут ВИЧ-инфекция и энтеровирусы [5; 6; 7].

Возбудитель гриппа способен к развитию рабдомиолиза путем одного или двух механизмов. Так, существуют данные, что ортомиксовирусы способны к прямому действию на мышечную ткань. Это связано с тем, что скелетные мышцы человека очень чувствительны к возбудителю гриппа А. К тому же, в этих мышцах отмечается репродукция вирусных частиц. У больных с синдромом Рейе ортомиксовирусы были обнаружены в биоптатах мы-

шечной ткани с помощью метода гемагглютинации и электронной микроскопии. Также, современные исследования не исключают вероятность того, что сами вирусы способны к образованию мышечно-специфичных токсинов [6].

ВИЧ-инфекция кроме того, способна являться фактором формирования острого миозита. При этом сам рабдомиолиз способен быть составляющей лихорадочного состояния, которое возникает в период сероконверсии уже после заражения. При этом, следует отметить, что ВИЧ-инфекция ни каким образом не проникает в мышцы. Путем полимеразной цепной реакции, а также методом гибридизации *in situ* было обнаружено, что ВИЧ-РНК находится в лимфоидных клетках рядом с мышечными волокнами, однако никак не в самих волокнах. Изучение биоптата у ВИЧ-инфицированных больных с рабдомиолизом выявило присутствие неспецифической воспалительной миопатии с зонами локального некроза и регенерацией волокон. Следовательно, фактором возникновения ВИЧ-ассоциированного рабдомиолиза считается более выраженное иммунологически ассоциированное повреждение, но никак не прямое проникновение вирусных частиц в мышцы [7].

Такие бактериальные агенты как легионелла, стрептококки, сальмонеллы и возбудитель туляремии могут являться бактериальными возбудителями рабдомиолиза. Невзирая на то, что заражение энтеробактериями зачастую приводит к формированию септического процесса, данные агенты нечасто провоцируют развитие рабдомиолиза. Механизм формирования рабдомиолиза при бактериальных инфекциях чаще многогранен и заключается в продуцировании токсинов, а также непосредственной инвазии бактериальной инфекции. Так, легионелла не способна к прямому проникновению в мышцы. Но благодаря выработке токсинов она и формирует развитие рабдомиолиза. Таким способом клостридии при выработке миотоксина вызывают миолиз. Сальмонеллы и стрептококки способны вызвать некролиз мышечной ткани путем прямого проникновения в мышечные волокна. В результате такого воздействия отмечается угнетение активности окислительных и гликолитических энзимов. Установлена взаимосвязь риккетсиозной инфекции и формированием рабдомиолиза. Так, возбудители Ку-лихорадки и Марсельской лихорадки из-за своей способности к прямому проникновению в скелетные мышцы, с последующим возникновением васкулита, лихорадки и связанной с этим дегидратацией приводят к рабдомиолизу. При малярии возникает гемолиз и рабдомиолиз, с последующим развитием острой почечной недостаточности. Необходимо принимать во внимание, то что рабдомиолиз может являться частью

септического процесса. Возникает несостоятельность гемодинамических процессов, выброс бактериальных токсинов и других воспалительных цитокинов, которые сами по себе либо вместе с иными факторами способны к формированию некроза мышц. В этой связи следует отметить, что такие цитокины как фактор некроза опухоли альфа (TNF) и интерлейкин-1, способны вырабатываться у больных с сепсисом, приводя к формированию острого протеолиза в клетках скелетных мышц. Эти цитокины активируют ответвленную цепь дегидрогеназы альфа-кетокислот, а также фермент, участвующий в процессе окисления ответвленной цепи аминокислот в мышцах. Все это ведет к тяжелому катаболическому состоянию. Фактор некроза опухоли способствует к резкому угнетению мембранного потенциала миоцитов, приводя к прямому разрушению миоцита либо повышению ее проницаемости для ионов натрия. Из-за повышения клеточной проницаемости для ионов натрия происходит повышение концентрации кальция в цитозолях. В итоге отмечается набухание и гибель мышечных клеток [8].

Рабдомиолиз (Код по МКБ-10 М60-М63 Болезни мышц) представляет собой синдром, включающий клинические симптомы и лабораторные изменения. Является результатом дефекта скелетной мускулатуры с выходом и накоплением клеточного содержимого миоцитов в плазме крови. «Рабдомиолиз» буквально обозначает то, что в организме массово разрушаются клеточные структуры мышц [4; 8].

В результате дефекта миоцитов происходит высвобождение продуктов распада мышечных клеток, а также появление в крови свободного кислородносвязывающего белка – миоглобина. Миоглобин представляет собой белок скелетной и сердечной мускулатуры. В норме миоглобин в крови отсутствует. При тех или иных патологических процессах миоглобин в крови вызывает токсическое влияние. Крупные молекулы миоглобина «забивают» почечные каналы, способствуя их некрозу. Противоборство с эритроцитарным гемоглобином за связь с легочным кислородом и неосуществления переноса кислорода в ткани приводят к деградации процессов тканевого дыхания и соответственно развитию гипоксии [9; 10]. Рабдомиолиз может приводить к синдрому полиорганной недостаточности и являться критерием тяжести возникающих критических состояний.

Факторами развития синдрома рабдомиолиза могут быть как прямые, так непрямые повреждения скелетных мышц вследствие проникновения продуктов миолиза в системный кровоток. И, в свою очередь, подразделяются на травматические и нетравматические. К травматическим причинам

относят синдром длительного сдавления, синдром позиционной ишемии, судороги, значительная физическая нагрузка [3; 4; 11]. К нетравматическим причинам причисляют мышечные дистрофии, электролитные нарушения (гипокалиемия), воспалительные заболевания мышц (дерматомиозит, полимиозит) и различные системные инфекции (лептоспироз, иерсиниозная инфекция, грипп и др.) [4; 8].

Но, следует отметить, что не существует какой-либо одной причины развития заболевания. Нередко причин много и они многообразные. К примеру, одна из причин может быть обменная миопатия. В данном случае речь идет о генетической патологии – миоглобинурии. Ген LPIN1 кодирует Липин-1, фосфатидную кислоту фосфатазу, которая катализирует преобразование фосфатидной кислоты (phosphatidate) в диацилглицерол (DAG), из которого синтезируется триацилглицерол (TAG), иначе говоря играет немаловажную роль в метаболизме триглицеридов. Генетически обусловленный рабдомиолиз характеризуется рецидивирующим течением и стартует в у детей возрасте до 7 лет. Главными признаками во время обострения считаются появление миоглобина в моче, значительное увеличение содержания креатинфосфокиназы, миалгии и слабость мышц, изменение цвета мочи. Главными факторами обострений считаются острые респираторные и вирусные заболевания, стрессовые ситуации, тяжелые физические нагрузки, некоторые лекарственные средства и диета. В неприступный период какие либо клинические проявления заболевания отсутствуют [4; 9].

Заболевание относится к редко встречающимся. Поэтому частота встречаемости не установлена [2].

Клиническая картина зависит от объемом некроза мышечной ткани. Так, минимальное повреждение скелетной мускулатуры отличается бессимптомным течением и диагностируется только по изменениям в лабораторных показателях. При значительных дефектах мышечной ткани выявляется типичная клиническая симптоматика: миалгии, слабость и отечность мышц. При быстром усилении отека мышц наблюдается снижение артериального давления, отмечается тахикардия, у больного возникает бледность кожных покровов, тошнота и нарушения сознания. В момент восстановления кровообращения в пораженной зоне мышц и появлении электролитного дисбаланса могут выявляться у больного такие нарушения, как тошнота, рвота, сердечные аритмии. Причем, у больных с рабдомиолизом наблюдаются нарушения сознания различной степени - от сомноленции до комы [12]. Цвет мочи у больных меняется, приобретая темную

окраску, напоминая цвет крепкого чая. Это происходит из-за накопления миоглобина в моче. С развитием острой почечной недостаточности (ОПН) отмечается снижение диуреза вплоть до анурии. У больных появляются отеки, повышение АД, тахикардия. В дальнейшем отмечается прогрессирование аритмии либо возникновение нарушений сердечного ритма. Уремия приводит к тахипноэ, нарастанию тошноты и рвоты. При отсутствии оказания экстренной медицинской помощи у больного с рабдомиолизом быстро развивается полиорганная недостаточность и возникает летальный исход. При своевременной коррекции ОПН олигурия через несколько дней сменяется полиурией. В дальнейшем диурез постепенно нормализуется. Однако полное клинико-лабораторное восстановление функции почек занимает до 12 месяцев [3; 4].

Основной причиной смерти больных рабдомиолизом является развитие острой почечной недостаточности. Помимо этого возможно развитие таких критических состояний как гиповолемический шок и ДВС-синдром. С развитием ОПН у больных возникает угнетением иммунитета, с наложением и развитием тяжелых инфекционных (бактериальных, вирусных или грибковых) заболеваний (у 30-70% пациентов), в частности – сепсиса [2; 4].

В основе патогенеза рабдомиолиза лежит разрушение мышечных клеток вследствие прямого механического давления, нарушения питания или воздействия токсинов. В области некроза возникает воспалительный процесс. При этом в мышцах накапливается большое количество жидкости. Считается, что при повреждении одной конечности мышцы могут накапливать до 10 литров жидкости. При дальнейшем развитии снижении кровотока быстро развивается шок и ОПН на начальной стадии некроза. Основная причина развития ОПН у больных рабдомиолизом является выброс и накопление продуктов распада клеток в общий кровоток при восстановлении кровообращения. При этом выявляется у больных ацидоз, гиперкалиемия, повышение концентрации миоглобина, креатинина и мочевой кислоты. Большое количество миоглобина и мочевой кислоты способствуют закупориванию почечных канальцев. Дегидратация и рефлекторный спазм почечных сосудов усиливает этот процесс. У больных возникает анурия. Происходит нарушение кровоснабжения в кишечнике. При этом наблюдается быстрое всасывание токсинов, что ведет к нарастанию интоксикации и развитию гемодинамических нарушений. В восстановительном периоде в мышечной ткани формируются множество кальцинатов [9; 10].

При травматическом повреждении мышечной ткани клиническая диагностика рабдомиолиза основывается на типичной клинической картине и обычно не представляет каких то трудностей. В отличие от травматического повреждения некроз мышц нетравматического генеза очень часто вызывает трудности в дифференциальной диагностике. Возникает это из-за неспецифичности клинических симптомов, объема процесса некроза, наличия сопутствующей патологии, а также быстрым развитием осложнений на фоне рабдомиолиза. Изменение цвета мочи может быть обусловлено не только миоглобинурией, но и гемоглобинурией. В особых случаях на помощь может прийти проведение генодиагностики [3; 4; 8].

Ведущую роль в постановке диагноза играют следующие факторы.

1. Биохимический анализ крови. Увеличение уровня миоглобина и креатинфосфокиназы оценивается как ранний и специфичный признак рабдомиолиза. В течение первых 12 часов заболевания наблюдается нарастание данных показателей. При этом, концентрация миоглобина достигает максимума в первые сутки, а концентрация КФК – на 3-5 день. Более того, в биохимическом анализе крови у больного рабдомиолизом отмечается явления ацидоз, повышение уровня креатинина, мочевой кислоты, наблюдается гиперкалиемия, гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия.

2. Контроль диуреза. О формировании ОПН говорит снижение диуреза на 8-10%. В дальнейшем развитии процесса диурез уменьшается на 25% и более. Анурия возможна при тяжелом течении процесса. Повышение диуреза может говорить о нормализации функции почек. В период восстановления суточный диурез может достигать до 5 литров.

3. Контроль общего анализа мочи. Необходимо контролировать уровень миоглобина и белка в моче, а также контроль нарушения состава электролитов. У больных отмечается нарушение плотности мочи. В крови и моче может наблюдаться выявляется нарушения соотношения содержания мочевины и креатинина, а также отношения клиренса натрия к клиренсу креатинина.

Такие методы диагностики, как УЗИ и МРТ на современном этапе являются передовыми. Однако в клинической практике данные исследования пока применяются крайне редко. На ранних стадиях некроза скелетных мышц можно обнаружить явления отека и разрушения мышечной ткани. Формирование кальцинатов говорит в пользу поздней стадии [3; 8].

Лечение рабдомиолиза включает в себя консервативную терапию, тем не менее, требующую быстрой, профессиональной диагностики забо-

левания. Даже при подозрении на рабдомиолиз необходима немедленная госпитализация в реанимационное отделение. Больные нуждаются в скорейшем назначении адекватной инфузионной терапии под контролем диуреза. Всем больным рабдомиолизом назначается диета с ограничением количества белка и калийсодержащих продуктов. Важно уделить внимание на основную патологию, повлекшую к развитию рабдомиолиза. Объем медикаментозной терапии зависит от стадии заболевания и определяется тяжестью состояния больного. Но акцент терапии всегда делается на профилактику ОПН. Коррекция гиповолемии проводится путем назначения инфузии, которую необходимо начинать уже в течение первых шести часов с момента повреждения. Целью является обеспечение мочеотделения более 300 мл/час. Энтеросорбенты назначаются больным с целью снижения уровня всасывания токсинов в кишечнике.

Экстракорпоральная гемокоррекция, путем проведения гемосорбции, является одним из самых перспективных и эффективных методов лечения рабдомиолиза. Применение гемодиализа в случае развития ОПН.

Хирургическое лечение при рабдомиолизе используют в профилактической или лечебной целью, оперативное вмешательство проводится впервые часы после поступления в стационар либо в течение первых двух недель нахождения в стационаре. Используются такие методы как декомпрессионная фасциотомия и некрэктомия. В тяжелых случаях выполняется в объеме ампутации или экзартикуляции конечности. После хирургического лечения рабдомиолиза больным могут рекомендоваться реконструктивно-пластические операции: замещение дефекта филатовским стеблем, миопластика, пластика рубцов и прочие [3; 4].

Прогноз при рабдомиолизе всегда расценивается как серьезный, а иногда и неблагоприятный. Это обусловлено риском развития жизнеугрожающих осложнений. Острая почечная недостаточность, а также гиперкалиемия с развитием тяжелых аритмий являются основными причинами гибели больных рабдомиолизом. Прогноз выживаемости больных повышает своевременное начало адекватной инфузионной терапии и применение гемодиализа на ранних этапах заболевания. При этом функции почек полностью восстанавливаются после адекватной коррекции ОПН.

Профилактика рабдомиолиза предусматривает борьбу с факторами – триггерами инфекционного, токсического генеза, а также, предотвращение чрезмерных физических перегрузок в педиатрическом возрасте [3; 4; 8].

Приводим клинический случай наследственно-обусловленного рабдомиолиза у подростка 15 лет.

Больной Антон К. поступил ГБУЗ РК РДКБ в отделение реанимации 01.10. На момент поступления в стационар отмечались следующие жалобы: сильнейшие боли в мышцах ног, из-за чего не мог стоять и ходить, слабость, рвота, тошнота, боли в животе, изменение цвета мочи на красный, без нарушения частоты мочеиспусканий и объема, однократно разжиженный стул.

Из анамнеза заболевания известно, что заболел накануне - 30.09. В течение дня несколько раз была рвота, головокружение, боли в животе и нарастающие боли в мышцах ног. Температуру больной не измерял, так как считал, что не лихорадил. Обратились к участковому педиатру по месту жительства, откуда перенаправлен в педиатрическое отделение РДКБ с диагнозом: гематурия неустановленная.

Эпидемиологический анамнез: проживает в сельской местности, в частном секторе. Не исключен контакт с бродячими животными. Ребенок часто гладил и ласкал дворовую собаку, которая живет в их частном дворе без привязи и часто охотится на мелких грызунов. Родители мальчика отмечают, что в подвале дома периодически есть грызуны (мыши и крысы). Привит согласно национального календаря вакцинаций. Последние шесть месяцев вакцинаций не было. Перенесённые инфекционные заболевания: частые ангины, ветряная оспа в 4 года. На диспансерном учете не состоит. ВИЧ-инфекцию, туберкулёз, венерические заболевания, вирусный гепатит в семье отрицают.

Анамнез жизни. Ребёнок родился от первой беременности, протекавшей физиологично. От первых родов в срок путем кесарева сечения. Родился с весом 3350 грамм, ростом 50 сантиметр. Закричал сразу. Приложен к груди в родильном зале. Рос и развивался по возрасту. На грудном вскармливании до одного месяца. Аллергический анамнез спокойный. Наследственность, со слов родителей, не отягощена. Родители здоровы. Травм, операций, гемотрансфузий у ребенка в анамнезе не было.

После осмотра в приемном покое РДКБ, был госпитализирован в нефрологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении в отделение у ребенка определялось высокое артериальное давление до 185/120 миллиметров ртутного столба. Гипотензивная терапия (магнезия в/в 5,0 мл, дротаверин-2,0мл) эффекта не дала. Состояние ребенка ухудшалось за счет нарастания интоксикационного синдрома и признаков острой почечной недостаточности. В течение часа, больной был переведен в отделение анестезиологии и реанимации с прогрессирующей острой почечной недостаточностью.

Объективно: температура тела - 36,7°C, частота дыхания – 18 в минуту, частота сердечных сокращений – 110 в минуту, артериальное давление - 170/120 миллиметров ртутного столба, SpO₂ - 99%. Общее состояние оценивается как тяжелое за счет интоксикационного синдрома. Выраженная миалгия в мышцах ног. Не может стоять. Сознание ясное. Менингеальный синдром отсутствует. Телосложение нормостеническое. Мальчик повышенного питания. Периферические лимфатические узлы не изменены. Костно-мышечная система развита гармонично. Пальпация мышц ног резко болезненна. Кожные покровы бледные, теплые, чистые (сыпи не выявлено). Влажность кожи умеренная. Отеки не отмечаются. Тургор и эластичность кожи сохранены. Подкожно-жировой слой развит избыточно, распределён равномерно. Дыхание через нос сохранено, свободное. Слизистая полости рта влажная, чистая. Слизистая ротовой полости обычной окраски. Миндалины не увеличены, налётов нет. Язык влажный, чистый. При осмотре грудная клетка не изменена. Перкуторно над лёгкими выявляется ясный лёгочной звук, при аускультации жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Границы сердца в пределах возрастных норм, тоны ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень не пальпируется. Селезёнка не увеличена. Стула в отделении не было. Мочеиспускание свободное, безболезненное, моча (со слов мальчика) красного цвета. Симптом поколачивания - отрицательный с двух сторон. Поставлен предварительный диагноз: Острый гломерулонефрит, нефритический синдром? Ацетонемическое состояние. Острая почечная недостаточность (ОПН) ?

02.10. – температура тела – 36,7°C, частота дыхания – 16 в минуту, частота сердечных сокращений – 100 в минуту, артериальное давление – 130/90 миллиметров ртутного столба, SpO₂ - 99%. Состояние больного тяжелое. Тяжесть состояния обусловлено течением основного заболевания, интоксикационным синдромом на фоне ОПН, анурией, метаболическими нарушениями. В сознании. На осмотр реагирует адекватно. Кожные покровы и видимые слизистые бледно – розовые, чистые. Пальпация мышц ног резко болезненна. Отеков нет. Не лихорадит. На момент осмотра не лихорадит. Дыхание самостоятельное, адекватное, аускультативно симметрично проводится с 2-х сторон. Хрипов нет. Гемодинамика стабильная, но отмечается склонность к гипертензии – АД 130/90 миллиметров ртутного столба. Максимально за сутки 170/93 миллиметров ртутного столба. Сердечные тоны приглушенные ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Перистальтика выслушивается.

Стула не было. Диурез резко снижен, выделил за сутки 150 миллилитров мочи. Аппетит снижен, от еды и питья мальчик отказывался (за сутки выпил и усвоил всего 50 миллилитров питания и 200 миллилитров питья), инфузионную терапию с учетом данных диуреза.

Лабораторные данные: от 03.10.: гемоглобин – 138 г/л, гематокрит – 40,8%, эритроциты – 4,12x10¹²/л, тромбоциты – 224x10⁹/л, лейкоциты – 10,8x10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, глюкоза крови – 4,1 ммоль/л. Шизоциты – 0,2%, ретикулоциты – 6%. КОС крови: pH 7.42, pCO₂ – 34 мм рт ст, BE есf – 1,9 ммоль/л, лактат – 1,2 ммоль/л. Биохимический анализ крови: Аланинаминотрансфераза – 676,1 Ед/л, Аспартатаминотрансфераза – 3458,6 Ед/л, Мочевина – 14,5 ммоль/л, Креатинин – 674,0 мкмоль/л, К⁺ – 4,9 ммоль/л. Рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, ФГС – без патологических изменений. Результаты обследования ребенка на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты А, В, С, Е были отрицательными. При тщательном анализе клинико-лабораторных данных, проведении алгоритма дифференциального диагноза, рабдомиолиз при инфекционных заболеваниях и, прежде всего при лептоспирозе, у ребенка был исключен. Тем не менее, в обязательные лабораторные исследования были включены бактериологические и серологические исследования на лептоспироз. На основании данных анамнеза, клиники, лабораторных исследований и консультаций специалистов был выставлен диагноз: Основное заболевание: (Т65.9) Токсическое действие неуточнённого вещества. Осложнения основного заболевания: Острое поражение почек. Острая почечная недостаточность. Токсическая нефропатия. Гепато-ренальный синдром.

Дополнительный анамнез: больной отрицал употребление неизвестных токсических веществ. Однако четко указывал на интенсивную, ранее непривычную для него физическую нагрузку при высокой температуре и влажности окружающей среды. Так, 30.09. после длительного перерыва играл в футбол в течение 4 часов. Вечером отмечалась очень сильная боль в ногах, болели мышцы конечностей, потребовавшая приёма обезболивающих препаратов (одна таблетка Парацетамол+нурофен). Эффекта не было. После чего, моча приобрела коричневый цвет, а затем развилась анурия и выросла общая слабость. При тщательном сборе анамнеза болезни было установлено, что ранее у ребёнка наблюдались мышечные боли после тренировок, которые требовали приёма обезболивающих препаратов (НПВС). Изменялся ли цвет мочи при этом ребёнок уточнить не может. Клинический диагноз рабдомиолиза подтвержден превышением

уровня КФК, ЛДГ и СРБ (ЛДГ – 3109,9 Ед/л, КФК – 139194,9 Ед/л, СРБ – 69,8 мг/л. ГГТ и лактат в пределах нормы). Уровень калия оставался нормальным – 4,6 ммоль/л. В моче выявили макрогематурию (эритроциты свежие 45-50 в поле/зрения), протеинурию (7,7 г/л), снижение относительной плотности до 1015, ацетоновые тела. Допплерграфия почек – индекс периферического сопротивления повышен – 0,75-0,77 (норма – 0,6-0,7), скоростные показатели снижены.

На основании вышеперечисленного был уточнен клинический диагноз: Основной: R82.1 Миоглобинурия нетравматического генеза. Осложнения основного заболевания: Острое поражение почек. Острая почечная недостаточность. Токсическая нефропатия. Гепато-ренальный синдром.

Ребенок в экстренном порядке был переведен в г. Москву, где получил терапию с курсом гемодиализа. Было проведено исследование мутаций в гене LPIN1 методом секвенирования ребенку, его родителям и подтверждено генетически детерминированный вариант, аутосомно-рецессивный тип наследования рабдомиолиза в данном клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рабдомиолиз остается и является актуальной проблемой для клиницистов. Отсутствие специфических симптомов, разнообразная этиология, тяжелые осложнения ухудшают своевременную диагностику и затрудняют лечение. Генетически обусловленный рабдомиолиз относится к группе очень редких заболеваний, требующих проведения расширенного дифференциального диагноза и назначения современных исследований для подтверждения данной формы заболевания. Своевременная диагностика позволяет начать продуктивное лечение, что в значительной степени оптимизирует прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джон Миллер. Проактивное мышление. Издательство Манн, Иванов и Фербер; 2014.
2. Yesul Park, Ji Yeon Song, Su Young Kim, Seong Heon Kim, Clinical Characteristics of Rhabdomyolysis in Children: Single Center Experience Child Kidney Dis. 2018;22(2):52-57. doi:10.3339/jkspn.2018.22.2.52.
3. Теплова Н. Н. Рабдомиолиз в клинической практике. Вятский медицинский вестник. 2016;4(52):37-45.

4. Заугольников В. С., Теплова Н. Н. Рабдомиолиз в клинической практике. Обзор литературы. Вятский медицинский вестник. 2002;3:7-11.

5. You J. H., Lee J. N., Park Y. S., Lee J. H. Virus-associated Rhabdomyolysis in Children. Child kidney Dis. 2017;21:89-93. doi:10.3339/jkspn.2017.21.2.89.

6. Ghoshh J. B. Influenza-B associated rhabdomyolysis and acute renal failure. Indian Pediatr. 2013;50: 595-6. doi:10.1007/s13312-013-0158-1.

7. Chariot P, Ruet E, Authier F. J, Lévy Y, Gherardi R. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. Neurology. 1994;44:1692-6. doi: 10.1212/WNL.44.9.1692.

8. Luck R. P, Verbin S. Rhabdomyolysis: A review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. Pediatr. Emerg. Care. 2008;24:262-8. doi: 10.1097/PEC.0b013e31816bc7b7.

9. Al-Ismaili Z., Piccioni M., Zappitelli M. Rhabdomyolysis: Pathogenesis of renal injury and management. Pediatr Nephrol. 2011;26:1781. doi:10.1007/s00467-010-1727-3.

10. Bosch X., Poch E., Grau J. M. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. N Engl J Med. 2009;361:62-72. doi:10.1056/NEJMra0801327.

11. Жарский С. Л., Слободянюк О.Н., Слободянюк С.Н. Рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой у лиц молодого возраста. Клиническая медицина. 2013;3:62-65.

12. Pascale de Lonlay, Asmaa Mamoune, Yamina Hamel. Острый рабдомиолиз. Перевод Ковальчук М. Н. Нервно-мышечные болезни. 2015;1(5):10-18. doi:10.17650/2222-8721-2015-1-10-18.

REFERENCES

1. John Miller. Proactive thinking. Publishing House Mann, Ivanov and Ferber; 2014 (In Russ.).
2. Yesul Park, Ji Yeon Song, Su Young Kim, Seong Heon Kim, Clinical Characteristics of Rhabdomyolysis in Children: Single Center Experience Child Kidney Dis. 2018;22(2):52-57. doi:10.3339/jkspn.2018.22.2.52.
3. Teplova N. N. Rhabdomyolysis in clinical practice. Vyatka Medical Bulletin. 2016;4(52):37-45. (In Russ.).
4. Zaugolnikov V. S., Teplova N.N. Rhabdomyolysis in clinical practice. Literature review. Vyatka Medical Bulletin. 2003;3:7-11. (In Russ.).
5. You J. H., Lee J. N., Park Y. S., Lee J. H. Virus-associated Rhabdomyolysis in Children. Child kidney Dis. 2017;21:89-93. doi:10.3339/jkspn.2017.21.2.89.
6. Ghoshh J. B. Influenza-B associated rhabdomyolysis and acute renal failure. Indian Pediatr. 2013;50:595-6. doi:10.1007/s13312-013-0158-1.

7. Chariot P., Ruet E., Authier F. J., Lévy Y., Gherardi R. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology*. 1994;44:1692-6. doi:10.1212/WNL.44.9.1692.
8. Luck R. P., Verbin S. Rhabdomyolysis: A review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. *Pediatr. Emerg. Care*. 2008;24:262-8. doi: 10.1097/PEC.0b013e31816bc7b7.
9. Al-Ismaili Z., Piccioni M., Zappitelli M. Rhabdomyolysis: Pathogenesis of renal injury and management. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1781. doi: 10.1007/s00467-010-1727-3.
10. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62-72. doi:10.1056/NEJMra0801327.
11. Zharky S. L., Slobodyanyuk O. N., Slobodyanyuk S.N. Rhabdomyolysis related to physical activity in young subject. *Clinical Mtdicine*. 2013;3:62-65 (In Russ.).
12. Pascale de Lonlay, Asmaa Mamoune, Yamina Hamel. Acute rhabdomyolysis. *Neuromuscular diseases*. 2015;1(5): 10-18. doi:10.17650/2222-8721-2015-1-10-18.

ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ПРОСТРАНСТВЕННОГО РАЗМЕЩЕНИЯ НАВИГАЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Курмангулов А. А., Княжева Н. Н., Решетникова Ю. С.

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, 625023, ул. Одесская, 54, Тюмень, Россия

Для корреспонденции: Курмангулов Альберт Ахметович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, e-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

For correspondence: Albert A. Kurmangulov, PhD, Associate Professor of the Department of Public Health and Health Care, Tyumen State Medical University, e-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

Information about authors:

Kurmangulov A. A., <http://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

Knyazheva N. N., <http://orcid.org/0000-0002-3139-5258>

Reshetnikova Y. S., <http://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

РЕЗЮМЕ

Отсутствие на настоящий момент единого стандарта проектирования навигации, а также доказательной квалиметрии навигационных систем определяет актуальность научно-исследовательских работ среди организаторов здравоохранения по разработке единых принципов пространственного размещения указателей. Целью настоящей работы стал научный поиск и проведение систематического и контентного обзоров с определением основных правил размещения навигационных систем медицинских организаций на основе соответствия принципам концепции бережливого производства. С помощью публикаций, отобранных по базам данных Elibrary, Medline, Scopus, Pub Med и The Cochrane Library, проведен структурный контент-анализ современных требований к организации навигации в объектах здравоохранения. Результаты анализа показали, что проектирование, создание и оформление графических сред медицинских организаций Российской Федерации в настоящее время не имеет институционально закрепленных правил и норм на федеральном уровне, что приводит к значительной вариативности пространственного размещения навигационных систем в объектах системы здравоохранения в различных субъектах Российской Федерации. Изучение региональных стандартов визуализации медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения позволяет сделать вывод о различной структуре, содержании и графическом представлении данных нормативных правовых документов. В качестве основных критериев правильной пространственной установки навигационных элементов по принципам концепции бережливого производства можно рассматривать их доступность, эргономичность, освещенность и безопасность для посетителей. При создании новых и совершенствовании существующих навигационных систем в медицинских организациях необходимо проверять пространственное размещение каждого навигационного элемента в соответствии с основными принципами бережливого производства.

Ключевые слова: бережливое производство, национальный проект «Здравоохранение», навигация, визуализация, квалиметрия, безопасность, эргономичность, освещенность, доступность.

BASIC RULES OF SPATIAL POSITIONING OF NAVIGATION IN A MODERN MEDICAL ORGANIZATION

Kurmangulov A. A., Knyazheva N. N., Reshetnikova Yu. S.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

The lack of a single standard for navigation design, as well as evidence-based qualimetry of navigation systems, determines the relevance of research work among healthcare organizers to develop uniform principles for the spatial placement of signs. The purpose of this work was a scientific search and systematic and content reviews with the definition of the basic rules for the placement of navigation systems of medical organizations based on compliance with the principles of the concept of lean production. With the help of publications selected from the Elibrary, Medline, Scopus, Pub Med and The Cochrane Library databases, a structural content analysis of modern requirements for the organization of navigation in healthcare facilities was carried out. The results of the analysis showed that the design, creation and design of graphic environments of medical organizations of the Russian Federation currently does not have institutionally fixed rules and regulations at the federal level, which leads to significant variability in the spatial placement of navigation systems in healthcare facilities in various constituent entities of the Russian Federation. The study of regional standards for visualization of medical organizations of the state and municipal health systems allows us to draw a conclusion and different structure, content and graphical presentation of these regulatory legal documents. Accessibility, ergonomics, illumination and safety for visitors can be considered as the main criteria for the correct spatial installation of navigation elements according to the principles of the lean manufacturing concept. When creating new and

improving existing navigation systems in medical organizations, it is necessary to check the spatial placement of each navigation element in accordance with the basic principles of lean production.

Key words: lean production, national project “Healthcare”, navigation, visualization, qualimetry, safety, ergonomics, lighting, accessibility.

Бережливое производство (БП) является концепцией управления организациями на основе постоянного выявления и устранения потерь [1]. Методы и технологии БП могут быть эффективными инструментами сокращения времени ожидания пациентом в очереди, упрощения записи на прием к специалистам, уменьшения бумажной документации, увеличения уровня удовлетворенности оказываемой медицинской помощи и создания комфортных условий предоставления медицинских услуг [2]. Во всех существующих нормативно-правовых документах, в которых в той или иной степени регламентируются условия пребывания пациентов в медицинских организациях (МО) России, навигация рассматривается как базовый элемент комфорта [3]. В широком смысле, навигация — это процесс управления любым объектом, имеющим собственные методы передвижения, в определенном пространстве передвижения [4].

Сегодня навигационные указатели поликлиник, больниц, медицинских центров и любых других объектов здравоохранения представляют собой целый арсенал разнообразных по исполнению, дизайну и локализации технических устройств и систем. Поэтому для интегральной характеристики комплекса средств навигации в понятийном аппарате дизайнеров и проектировщиков появился еще один термин «навигационная система». Навигационная система — это совокупность всех средств навигации одной организации (предприятия, сооружения, комплекса и т. п.) в пределах определенной области навигации [5]. Структурно-функциональной единицей навигационной системы является навигационный элемент, под которым понимается любое средство навигации, размещенное в пределах одной области навигации.

В существующих условиях разработать унифицированные дизайн-проекты, единые планы размещения и правила эксплуатации навигационных систем для всех объектов здравоохранения нашей страны не представляется возможным. Это связано, прежде всего, с тем, что различные учреждения здравоохранения РФ имеют существенные различия в архитектурно-планировочных, архитектурно-художественных и конструктивных решениях зданий МО [6; 7]. В то же время организация внутренних помещений, логистики потоков людей, движения предметов и информации может стать серьезным механизмом на пути снижения потерь в основных, вспомогательных и

технологических процессах МО. Рациональные, соответствующие основным принципам и ценностям концепции БП правила размещения навигационных систем МО могут существенно повлиять на эффективность навигации посетителей в действующих, возводимых или проектируемых учреждениях здравоохранения. Отсутствие на настоящий момент единого стандарта проектирования навигации в МО РФ, а также доказательной квалиметрии навигационных систем определяет актуальность научно-исследовательских работ среди организаторов здравоохранения по разработке единых принципов построения навигационных указателей, правил применения текстовой и графической информации, разъяснений основных инструментов планирования и проектирования навигационных систем, рекомендаций по технологиям изготовления и производства навигационных элементов учреждений здравоохранения.

Целью настоящей работы стал научный поиск и проведение систематического и контентного обзоров с определением основных правил размещения навигационных систем МО на основе соответствия принципам концепции БП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен отбор публикаций по следующим базам данных: Elibrary, Medline, Scopus, Pub Med и The Cochrane Library. Глубина поиска по временному параметру ограничивалась 10 годами. Проанализировано 118 публикаций, преимущественно представленных в базе данных PubMed и Elibrary, в которых представлен структурный контент-анализ современных требований к организации навигации в объектах здравоохранения. Проведен сравнительный формализованный анализ имеющихся в свободном доступе в сети Интернет (по дате обращения на август 2021 г.) 7 региональных (Калининградская, Мурманская, Нижегородская, Самарская, Томская, Челябинская области и город Москва) стандартов по навигации и/или визуализации МО и Методического пособия Министерства здравоохранения (МЗ) РФ «Эффективная система навигации в медицинской организации» (2019 г.). Методы исследования, использованные в процессе исследования: правовой, исторический, контент-анализ, описательно-аналитический. Результаты работы представлены в виде научного анализа и рекомендаций для организаторов здравоохранения с авторскими фотографиями ошибок и лучших практик навигационных систем медицинских организаций, сде-

2021, том 24, № 4

ланных в период 2018-2021 годов в различных регионах РФ. В качестве основных критериев правильного размещения навигационных элементов по принципам концепции БП были рассмотрены их доступность, эргономичность, освещенность и безопасность для посетителей МО.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отечественных и зарубежных источников последних лет позволил установить, что квалиметрия навигационных систем МО по многим вопросам смыкается с совершенно разными дисциплинами, такими как архитектура, инженерия, психология, стандартизация, метрология, экономика и др. Проектирование, создание и оформление графических сред МО не имеет институционально закрепленных правил и норм, что, в свою очередь, приводит к значительной вариабельности пространственного размещения навигационных систем в учреждениях здравоохранения в различных субъектах РФ.

Любой навигационный элемент в МО должен размещаться в визуальном доступном месте с возможностью свободного ознакомления со всей текстовой и графической навигационной информацией [8]. Под «доступностью» в данном контексте подразумевается возможность прочтения информации без каких-либо физических барьеров/препятствий прямому зрительному контакту человека с навигационным элементом.

Распространенная ошибка пространственного размещения навигационной системы — полное или частичное перекрытие навигационных элементов окружающими предметами, например, дверьми, мебелью, оборудованием, информационными материалами, растениями и пр. Причинами появления подобной ошибки являются: 1 - нарушение в проектировании и в размещении навигационной системы; 2 - изменение расположения имеющихся или появление новых окружающих предметов/построек при существующей навигационной системе; 3 - несовершенная организация внутренних пространств МО [9].

На рис. 1 и рис. 2 показаны примеры ошибок доступного размещения настенных, подвесных и напольных конструкций амбулаторно-поликлинических и стационарных МО в различных регионах РФ. Чтобы получить необходимую информацию с частично либо полностью перекрываемых навигационных элементов посетителю МО необходимо совершить лишние движения в виде наклона/поворота головы и/или корпуса тела, перемещения на более близкое расстояние к навигационному элементу. Это приводит к уменьшению дистанции восприятия навигационной системы. Также существует вероятность того, что навигационные элементы из-за перекрывающих

их предметов не будут обнаружены целевой аудиторией и посетители выберут неверный маршрут перемещения по МО.



Рис. 1. Перекрытие части подвесного навигационного знака гипсокартонным потолком, Вологодская область



Рис. 2. Перекрытие части напольной навигационной наклейки ворсовым грязезащитным покрытием, Калининградская область

Перекрытие навигационных элементов может быть постоянным (установка инфомата, постройка нового сооружения на территории МО и др.) и временным (парковка машин возле наружного знака, раскрытие секций перекидного устройства, смещение коврового покрытия на область напольной навигации и др.). Для установления и исключения временного перекрытия навигационных элементов необходимо проводить регулярный аудит доступности навигационной системы в разное время функционирования МО.

Непременным условием внедрения концепции БП в деятельность МО является соблюдение основных законов пространственно-антропометрической совместимости окружающей среды и человека [10]. Повышение эффективности процессов и исключение/минимизация потерь достигаются за счет эргономичного расположения предметов вокруг человека [11]. При создании эффективных управляемых человеком систем в

современной эргономике наиболее часто применяется системный подход [9]. В его основе лежит постулат о необходимости соответствия всех элементов среды антропометрическим, физиологическим и психофизиологическим данным человека.

Навигационные элементы как часть окружающей человека среды должны размещаться доступно для восприятия с учетом требований оптимальной высоты и наклона элементов относительно плоскости взгляда. В Методическом пособии МЗ РФ «Эффективная система навигации в медицинской организации» предлагается обозначения и указатели для пешеходов размещать «на уровне глаз, для водителей — высоко». Аналогичные рекомендации можно обнаружить в ряде других региональных нормативно-правовых документах по навигации в учреждениях здравоохранения. В Стандарте организации амбулаторной помощи на территории Томской области приведены более конкретные требования: все навигационные указатели и таблички внутри МО должны располагаться на уровне глаз пользователя — не ниже 1,2 м и не выше 1,6 м от поверхности пола. В Руководстве по стилю оформления в рамках реализации проекта «Бережливая поликлиника» МЗ Калининградской области предлагается все навигационные стенды размещать на уровне середины стенда на высоте 1,2 м. В Приказе МЗ Нижегородской области от 27 апреля 2018 г. № 187 «Об утверждении типовых видов визуализации и навигации в медицинских организациях Нижегородской области» указано, что настенные флаговые указатели необходимо размещать над дверным проемом в кабинет на высоте 2,0–2,2 м от пола до нижней границы указателя.

На рис. 3 и рис. 4 показаны примеры МО с высоким (более двух метров) и низким (менее одного метра) размещением навигационных элементов относительно уровня пола. Такая высота настенных табличек и наклеек приводит к визуальному дискомфорту восприятия информации, а в случае с навигационной табличкой на этажной лестничной площадке (рис. 3) — к невозможности прочтения информации людьми с ограничениями по зрению из-за сочетания высокого размещения таблички, низкой освещенности и предельно малого кегля шрифта текстовой информации.

Вместе с тем при выборе мест размещения навигационных элементов нельзя не принимать во внимание индивидуальные особенности архитектурно-организационных решений здания МО, такие как высота потолков, ширина коридоров, наличие поручней и декоративных настенных элементов интерьера, выключателей освещения, разъемов электрических сетей (розеток), перепадов уровней пола и др. Например, в холле МО с высоким потолком («соборный» тип) и с низким



Рис. 3. Высокое размещение (более двух метров) настенной навигационной таблички на этажной лестничной площадке, Свердловская область



Рис. 4. Низкое размещение (менее одного метра) коридорной настенной навигационной таблички, Красноярский край

потолком («квартирный» тип) рекомендуемый уровень размещения подвесного навигационного стенда будет отличаться. Также при определении высоты размещения навигационного элемента необходимо учитывать его размеры: нижний край размещения больших справочных указателей может быть существенно ниже небольших одиночных указателей направления. В этом отношении удачным компромиссным правилом можно считать рекомендации в Руководстве по оформлению московских поликлиник, подготовленном дизайнерской компанией «Студия Артемия Лебедева» в 2018 году, в котором предлагается размещать любой настенный навигационный элемент с верхней границей на уровне дверного проема, но с минимально допустимым расстоянием от нижней границы элемента до пола в 0,4 м [12].

В МО все визуальные навигационные элементы должны быть расположены доступно для восприятия зрительной информации с учетом требований освещенности. Наиболее часто проблема низкой освещенности коммуникационных помещений связана не с физическим отсутствием источников освещения, а с неработающими ис-

точниками искусственного освещения (выключенные, вышедшие из строя лампы и др.), либо с перекрытыми окружающими предметами источниками естественного освещения (большие комнатные растения на подоконниках, темные жалюзи или шторы на окнах и др.). В некоторых руководствах по навигации в МО в качестве дополнительных причин низкой освещенности внутренних навигационных элементов приводятся покрашенные краской или заклеенные пленкой окна, а также загрязненные с внешней стороны стекла окон.

Отдельного внимания при рассмотрении вопроса освещенности навигационных систем требуют элементы внешнего уровня навигации. Окружающая территория МО должна быть озеленена, ограждена, освещена и благоустроена с учетом необходимости обеспечения лечебно-охранительного режима. В Северном полушарии Земли с конца сентября до середины марта продолжительность светового дня составляет меньше двенадцати часов и с ростом широты длительность дня уменьшается вплоть до полярной ночи [13]. Из-за географического расположения территории РФ над большинством субъектов продолжительность дня в зимний период может составлять менее 1/3 суток. Так, на широте 55° (Москва, Челябинск, Омск) в день зимнего солнцестояния продолжительность дня составляет всего лишь семь часов при полуденной высоте солнца $11,5^\circ$ [14]. Режимы работы большинства государственных и муниципальных учреждений здравоохранения, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, в нашей стране допускают появление потребности со стороны посетителей МО в изучении наружных навигационных элементов в раннее утреннее либо вечернее время. В учреждениях здравоохранения с круглосуточным режимом работы (стационары, травматологические пункты, родильные дома, больницы скорой медицинской помощи и др.) доступность восприятия навигационной информации с наружных элементов должна обеспечиваться в любое время суток. В этих условиях важно, чтобы точки расположения уличной системы визуальной навигации любой МО находились в хорошо освещаемых в темное время суток местах.

Свод правил 158.13330.2014 «Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования» [15] регламентирует наличие наружного освещения на территории МО, в том числе у входов в здание, наружных лестниц, люков пожарных гидрантов, вдоль пешеходных и транспортных маршрутов, а также на автостоянках. Наружный навигационный элемент может освещаться имеющимся уличным освещением (фонарные столбы, подсветка зданий и др.), либо

иметь дополнительное собственное освещение в виде фонаря, прожектора, внутреннего модуля и др. (рис. 5). Осветительный элемент должен быть установлен таким образом, чтобы световой поток, исходящий от него, был направлен на поверхность навигационного элемента.



Рис. 5. Наружный навигационный баннер на территории МО с дополнительным освещением прожекторами в темное время суток, Тюменская область

При внедрении концепции БП в МО ключевым элементом изменений должна стать организация визуального контроля процессов через систему SQDCM [16]. Основной задачей системы SQDCM является постоянное обеспечение эффективности процессов за счет выявления и устранения потерь, достижения должного состояния основных процессов в МО через декомпозицию целей по стандартизованным показателям безопасности, качества, доступности, финансовой деятельности, уровня комфортной среды / корпоративной культуры [17].

Каждый компонент системы SQDCM может соотноситься с теми или иными критериями Новой модели медицинской организации, предлагаемые МЗ РФ. Однако стратегической задачей отечественного здравоохранения в настоящий момент является обеспечение должного уровня качества и безопасности медицинской помощи. Всемирная организация здравоохранения определяет безопасные условия пребывания для посетителей и условия работы для медицинского и немедицинского персонала МО как важнейшие элементы обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности, наравне с хирургической, эпидемиологической, информационной или лекарственной безопасностями [18]. Необходимо, чтобы мероприятия по созданию и развитию безопасной среды для посетителей и коллектива учреждения здравоохранения были объединены с другими видами безопасности.

Довольно распространенной проблемой безопасности навигационных элементов в МО РФ

является размещение их в непосредственной близости от дверей, соединяющих различные внутренние помещения МО. Резкое открытие двери в момент ознакомления с навигационной информацией может привести к травмированию человека. Решением данной проблемы является размещение навигационного элемента в более безопасном месте либо визуализация предупредительного характера, например, при помощи сигнальной разметки для обозначения безопасной зоны открытия двери (рис. 6).



Рис. 6. Сигнальная разметка для обозначения безопасной зоны открытия двери, Удмуртская Республика

Повышенный риск травматизации человека наблюдается и при низком размещении подвесных указателей, например, стендов, баннеров, табличек. В Методических рекомендациях по формированию системы навигации в МО Мурманской области [19] предлагается размещать подвесные указатели под потолком в коридорах на уровне, комфортном для чтения и безопасном для передвижения, не ниже 2,2 м от пола до нижней границы вывески. Также всегда необходимо соотносить объем предоставляемой навигационной информации с местом размещения навигационного элемента. Подробные поэтажные схемы или указатели с длинным списком помещений не рекомендуется размещать на ограниченном пространстве: в узком коридоре, на небольшой лестничной площадке, над входом в коридор и т. п.

В сложившихся условиях к навигационной системе должны предъявляться такие же требования к обеспечению безопасности, как и к другим предметам внутреннего пространства и факторам среды МО. Безопасность навигационных элементов для посетителей и персонала МО должна стать обязательным условием на всех этапах жизненного цикла навигационной системы. На этапе создания навигационной системы в проектных документах необходимо отразить требования по соответствию материалов навигационных элементов должному уровню безопас-

ности, включая санитарно-эпидемиологические, противопожарные и экологические требования. Например, напольные навигационные наклейки с целью предотвращения падений должны быть покрыты абразивным или не абразивным материалом с антискользящей текстурой. На этапе эксплуатации расположение всех навигационных элементов должно быть безопасным для посетителей и персонала МО, а риск травмоопасных ситуаций (ударов, ранений и др.), связанных с навигационными элементами, должен расцениваться как минимальный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Навигационная система считается важнейшей частью системы визуализации и одним из базовых критериев качества пространства объектов здравоохранения. Проектирование, создание и оформление графических сред МО не имеет институционально закрепленных правил и норм, что, в свою очередь, приводит к большой вариативности навигационных систем в учреждениях здравоохранения в различных субъектах РФ. В качестве основных критериев правильной пространственной установки навигационных элементов по принципам концепции бережливого производства можно рассматривать их доступность, эргономичность, освещенность и безопасность для посетителей. При создании новой и совершенствовании существующей навигационной системы в учреждениях здравоохранения необходимо проверять пространственное размещение каждого навигационного элемента в соответствии с основными принципами бережливого производства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городкова С. А., Таскина Е. Б. Особенности управленческих решений в системе здравоохранения на основе принципов бережливого производства. Вестник Забайкальского государственного университета. 2019;25(5):105–113.
2. Fradkin Follen M., Crane J., Noon C. Lean Management in Obstetrics and Gynecology: Application in the Ambulatory Clinic Pre-and Post-Kaizen. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018;8(14):1604–1630. doi:10.4236/ojog.2018.814161
3. Курмангулов А. А., Набиева К. У., Рахимжанова А. К. Оценка содержательной части навигационных систем медицинских организаций с позиции бережливого производства Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(1):70-83. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-70-83

4. Henrique D. B., Rentes A. F., Godinho Filho M., Esposto K. F. A new value stream mapping approach for healthcare environments. *Production Planning & Control*. 2016;27(1):24–48.

5. Ковальчук В. В., Бурзун М. С. Информационное обеспечение морских навигационных систем. *Техника. Технологии. Инженерия*. 2020;1(15):23–27.

6. Головеров В. Т., Алмикдад Ю. Формирование основ градостроительного искусства восстановительного периода СССР. В сборнике: *Дизайн и архитектура: синтез теории и практики Сборник научных трудов. II Международной научно-практической конференции*. 2018;49–54.

7. Карасев Ф. В., Карасева В. А. Новации в типологии детских медицинских учреждений. *Polish Journal of Science*. 2020;23–1(23):3–5.

8. Greenroyd F. L., Hayward R., Price A., Demian P., Sharma S. A tool for signage placement recommendation in hospitals based on wayfinding metrics. *Indoor and Built Environment*. 2018;27(7):925–937. doi:10.1177/1420326X17695375

9. Soares M., Rebelo F. *Ergonomics in Design*. Boca Raton: CRC Press; 2017.

10. Контарева В.Ю. Организация и рационализация рабочих мест, как фактор обеспечения безопасности. *Вестник Донского государственного аграрного университета*. 2020;2-1 (36):98-106.

11. Погребняк С.И. *Бережливое производство: формула эффективности*. М.: Триумф; 2013.

12. Руководство по оформлению московских поликлиник, подготовленное дизайнерской компанией «Студия Артемия Лебедева». М.: Студия Артемия Лебедева, 2018. Доступно по ссылке: <https://en.ppt-online.org/594426>. Ссылка активна 01.10.2021.

13. Розанов В. А., Григорьев П. Е., Захаров С. Е., Кривда Г. Ф. Анализ сезонности завершенных суцидов с учетом таких факторов внешней среды как температура и длина светового дня. *Суцидология*. 2018;9(3(32)):71–79.

14. Мишенина Ю. А., Севастьянов В. В. Продолжительность солнечного сияния в лесной зоне Западно-Сибирской равнины. *Географический вестник*. 2018;4(47):77–89.

15. Свод правил 158.13330.2014 «Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования (с Изменением №1)». Доступно по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/1200110514>. Ссылка активна 01.10.2021.

16. Долгопятова Т. Г., Шилаева Е. В. Сетевые эффекты при внедрении системы бережливого производства. *Управленец*. 2017;4(68):14–23.

17. Гращенкова Н. В. Проблемы взаимодействия и интеграции системы менеджмента качества и системы менеджмента бережливого произ-

водства в рамках системы управления предприятия. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право*. 2017;27(2):7–14.

18. Ренжина Ю. В. Актуальные проблемы здравоохранения Российской Федерации. *Матрица научного познания*. 2019;9:73–78.

19. Приказ Министерства здравоохранения Мурманской области от 23 августа 2019 г. № 469 «Об утверждении Методических рекомендаций по формированию системы навигации в медицинских организациях, подведомственных Министерству здравоохранения Мурманской области». Доступно по ссылке: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/npa/2019/pr469_23082019.pdf. Ссылка активна 01.10.2021.

REFERENCES

1. Gorodkova S. A., Taskina E. B. Features of management decisions in the health care system based on the principles of lean production. *Bulletin of the Trans-Baikal State University*. 2019;25(5):105-113. (In Russ.).

2. Fradkin Follen M., Crane J., Noon C. Lean Management in Obstetrics and Gynecology: Application in the Ambulatory Clinic Pre-and Post-Kaizen. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;8(14):1604-1630. doi:10.4236/ojog.2018.814161

3. Kurmangulov A. A., Nabieva K. U., Rakhimzhanova A. K. Assessment of the content of the navigation systems of medical organizations from the standpoint of lean production *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(1):70-83. (In Russ.). doi: 10.25207 / 1608-6228-2021-28-1-70-83

4. Henrique D. B., Rentes A. F., Godinho Filho M., Esposto K. F. A new value stream mapping approach for healthcare environments. *Production Planning & Control*. 2016;27(1):24–48.

5. Kovalchuk V. V., Burzun M. S. Information support of marine navigation systems. *Technique. Technologies. Engineering*. 2020;1(15):23–27. (In Russ.).

6. Goloverov V. T., Almikdad Yu. Formation of the foundations of urban planning art of the restoration period of the USSR. In the collection: *Design and architecture: synthesis of theory and practice Collection of scientific papers. II International Scientific and Practical Conference*. 2018;49–54. (In Russ.).

7. Karasev F. V., Karaseva V. A. Innovations in the typology of children's medical institutions. *Polish Journal of Science*. 2020;23-1(23):3-5. (In Russ.).

8. Greenroyd F. L., Hayward R., Price A., Demian P., Sharma S. A tool for signage placement recommendation in hospitals based on wayfinding metrics. *Indoor and Built Environment*. 2018;27(7):925-937. doi: 10.1177 / 1420326X17695375

9. Soares M., Rebelo F. Ergonomics in Design. Boca Raton: CRC Press; 2017.
10. Kontareva V. Yu. Organization and rationalization of workplaces as a safety factor. Bulletin of the Don State Agrarian University. 2020;2-1(36):98-106. (In Russ.).
11. Pogrebnyak S. I. Lean Manufacturing: The Efficiency Formula. M.: Triumph; 2013. (In Russ.).
12. Design guide for Moscow polyclinics prepared by the Art. Lebedev Studio design company. M.: Studio of Artemy Lebedev, 2018. Available at: <https://en.ppt-online.org/594426>. Accessed 01.10.2021. (In Russ.).
13. Rozanov V. A., Grigoriev P. E., Zakharov S. E., Krivda G. F. Analysis of the seasonality of completed suicides, taking into account such environmental factors as temperature and daylight hours. Suicidology. 2018;9(3(32)):71–79. (In Russ.).
14. Mishenina Yu. A., Sevast'yanov V. V. Duration of sunshine in the forest zone of the West Siberian Plain. Geographical Bulletin. 2018;4(47):77–89. (In Russ.).
15. Code of practice 158.13330.2014 "Buildings and premises of medical organizations. Design rules (with Amendment No. 1)". Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200110514>. Accessed 01.10.2021. (In Russ.).
14. Dolgopyatova T. G., Shilyaeva E. V. Network effects in the implementation of the lean production system. Manager. 2017;4(68):14–23. (In Russ.).
15. Grashchenkova N. V. Problems of interaction and integration of the quality management system and the management system of lean production within the framework of the enterprise management system. Bulletin of the Udmurt University. Series Economics and Law. 2017; 27 (2): 7-14. (In Russ.).
18. Renzhina Yu. V. Actual problems of health care in the Russian Federation. Matrix of scientific knowledge. 2019; 9: 73–78. (In Russ.).
19. Order of the Ministry of Health of the Murmansk region dated August 23, 2019 No. 469 «On the approval of Methodological recommendations for the formation of a navigation system in medical organizations subordinate to the Ministry of Health of the Murmansk region.» Available at: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/npa/2019/pr469_23082019.pdf. Accessed 01.10.2021. (In Russ.).

ОТЕЧЕСТВЕННАЯ СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Третьякова О. С., Заднипряный И. В.

Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Третьякова Ольга Степановна, доктор медицинских наук, зав. кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: olga-tretiakova@yandex.ru

For correspondence: Olga S. Tretyakova, MD, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: olga-tretiakova@yandex.ru

Information about authors:

Tretyakova O. S., <https://orcid.org/0000-0002-2476-0624>

Zadniptyany I. V., <https://orcid.org/0000-0002-8181-9709>

РЕЗЮМЕ

Проблема достижения максимального возможного уровня безопасности, качества и эффективности лекарственных средств остается актуальной мировой проблемой, т. к. представляет собой один из основных компонентов, обеспечивающих качество жизни граждан. Именно для этого в России и была создана система государственного контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения, призванная обеспечить проведение оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств при проведении их государственной регистрации, осуществление выборочной экспертизы качества, а также проведение мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств в процессе их обращения, и, наконец, инспекционный контроль. Отечественная государственная система контроля носит 3-х уровневый характер (федеральный, территориальный, производственный). Так, на федеральном уровне функцию контроля выполняет Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Её полномочия заключаются в организации и проведении контроля и надзора за деятельностью в сфере обращения лекарственных средств, проведении контроля их качества, медицинской и реабилитационной техники и изделий медицинского назначения, а также проведение государственной регистрации лекарственных средств, медицинской и реабилитационной техники. Проведение контроля на территориальном уровне призвано обеспечить выявление и соответственно запрет на допуск на рынок, как недоброкачественных, так и фальсифицированных лекарственных средств, проведение экспертизы и выборочного контроля их качества. Задачей контроля на производственном уровне является обеспечение гарантий потребителю возможности приобретения качественных лекарственных средств. Все эти меры в совокупности препятствуют выходу на рынок лекарственных средств недоброкачественной продукции и обеспечивают контроль государства в сфере лекарственного оборота.

Ключевые слова: лекарственные средства, изделия медицинского назначения, система государственного контроля качества, безопасность и эффективность

THE DOMESTIC SYSTEM OF STATE QUALITY CONTROL OF MEDICINES AND MEDICAL DEVICES AT THE PRESENT STAGE

Tretyakova O. S., Zadniptyany I. V.

Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The problem of achieving the quality, safety and effectiveness of medicines does not lose its relevance in the modern world, because is one of the most important components of the quality of life of the population. In the Russian Federation, a system of State quality control of medicines and medical products has been created and is functioning. The main areas of its activity are assessing the quality, effectiveness and safety of medicines in the process of State registration, selective examination of their quality, monitoring the effectiveness and safety of medicines in circulation, and inspection control. The domestic state control system has a 3-level character (Federal, Territorial, and Industrial). So, at the Federal level, the control function is entrusted to the Federal Service for Supervision in the Sphere of Health Care. Its powers include the organization and conduct of control and supervision over activities in the field of circulation of medicines, control of their quality, medical and rehabilitation equipment and medical devices, State registration of medicines, medical and rehabilitation equipment. Control at the Territorial level is intended to ensure the identification and, accordingly, the prohibition of admission to the market, both substandard and counterfeit drugs, the examination and selective control of their quality. The task of control at the production level is to provide guarantees to the consumer of the possibility of purchasing high-quality medicines. All these measures taken together prevent substandard products from entering the drug market and ensure state control in the area of drug circulation.

Key words: medicines, medical products, state quality control system, safety and effectiveness

Качество лекарственных средств (ЛС) в современном мире выступает как один из важнейших компонентов качества жизни всего населения [1-3]. Причем методы, ведущие к его повышению, лежат в основе государственной политики подавляющего большинства стран мирового сообщества [4; 5]. В связи с этим проблема достижения качества, безопасности и эффективности ЛС продолжает оставаться актуальной в современном мире [1-5]. Во многом это обусловлено наличием на фармацевтическом рынке большого числа торговых наименований различных лекарственных препаратов (ЛП), высокими темпами роста количества воспроизведённых ЛС, циркуляцией фальсифицированных ЛС в сфере гражданского оборота [1; 6]. Не вызывает сомнений существенные отличия продукции фармацевтической промышленности от других товаров, прежде всего обусловленные тем, что эта продукция не только должна обеспечивать высокую эффективность ее действия, но и иметь высокий уровень безопасности [1; 7; 8]. Усложняет задачу обеспечения и контроля качества и то, что продукция фармацевтической промышленности – это особый весьма специфический продукт, качество которого, также как и безопасность, не может быть оценено потребителем самостоятельно, что возлагает на фармацевтическую промышленность ответственную задачу обеспечения гарантии эффективности, безопасности и качества производимой продукции.

Особую актуальность рассматриваемой проблемы обуславливает и то, что появление в обороте огромного числа новых ЛС наряду с расширением возможностей терапии заболеваний, значительно повышает риск развития тяжелых, иногда необратимых осложнений, развивающихся в результате применения ЛС, т. е. возрастает риск причинения вреда пациенту [9; 10]. Это является прямым свидетельством того, что сфера обращения ЛС пребывает в зоне высокого риска и нуждается в закреплении на уровне государства, в соответствии с международной практикой и законодательством, норм контроля их качества, эффективности и безопасности [10].

На сегодня как в России, так и в целом мире, особенно остро стоит проблема обращения на рынке недоброкачественной и фальсифицированной продукции, поэтому контроль качества, эффективности и безопасности ЛС сегодня входит в перечень приоритетов в сфере здравоохранения РФ [11-14]. Это полностью согласуется со стратегией ВОЗ, изложенной, в частности в резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения ВНА 67.20 (2014), в которой отмечалось, что эффективно функционирующие регуляторные системы, отвечающие за обеспечение пригодности медицинских продуктов, – необходимый элемент укрепления систем

здравоохранения. Соответственно, к национальным регуляторным органам (НРО) предъявляются особые требования. Регуляторы должны демонстрировать, что они последовательно действуют в соответствии с законодательством и систематизировано оценивают свою работу, а также вносят в нее необходимые улучшения [15-17]. Регуляторные системы, не отвечающие этим требованиям, могут затруднять доступ пациентов к медицинским продуктам (лекарственным средствам и медицинским изделиям) надлежащего качества.

Обеспечение контроля качества, безопасности и эффективности ЛС определено Стратегией национальной безопасности Российской Федерации как важнейшая стратегическая цель в сфере здравоохранения. Это связано, в первую очередь, с тем, что качество фармакологических препаратов напрямую предопределяет результативность лечения и, конечно же, здоровье граждан России.

В настоящее время в России имеется государственная система контроля качества, безопасности и эффективности изделий медицинского назначения (ИМН) и ЛС (далее Система). Ее структура и деятельность регламентированы рядом законодательных и нормативно-правовых актов: Федеральных законов, Постановлений Правительства, Приказов Министерства здравоохранения России, ОСТов, ГОСТов и т.д. [18-21]. К числу основных следует отнести Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 1-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [22], Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [23].

Одной из приоритетных задач отечественной системы здравоохранения является обеспечение эффективного контроля качества, эффективности и безопасности ЛС. На сегодня в России существует система государственного контроля качества ЛС, основным предназначением которой является «обеспечение своевременного выявления и изъятия из обращения как фальсифицированной, так и недоброкачественной продукции» [5; 24] (рис. 1).

В таком виде, в котором она существует на сегодняшний день, государственная Система начала свой отчет с 90-х годов XX в., возникнув как результат последовательной реорганизации ранее функционирующей контрольно-разрешительной системы. В состав последней входили разрешительная и контролирующая подсистемы, которые выполняли свои полномочия на соответствующих уровнях (федеральном и региональном).

Такая реорганизация была проведена в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», которым была определена структура Системы, включающая:



Рис.1. Цель, задачи, средства достижения государственного контроля качества лекарственных средств

- федеральный орган исполнительной власти, который уполномочен осуществлять функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения ЛС;
- федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит государственный контроль и надзор в сфере обращения ЛС и его территориальные органы;
- федеральный орган исполнительной власти, исполняющий функции по оказанию государственных услуг, и правоприменительные функции в сфере обращения ЛС, информационную систему по ЛС и т.д.

Государственная система обеспечения качества ЛС имеет свои уровни, которые отражены на рисунке 2.

Федеральный уровень государственной Системы представлен:

- федеральным органом исполнительной власти по вопросам здравоохранения;
- федеральным агентством по здравоохранению и социальному развитию;

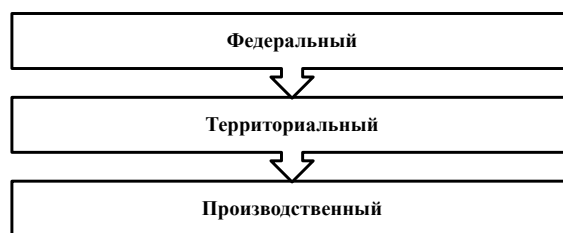


Рис. 2. Уровни государственной системы контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств

- федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

В соответствии с Постановлением Правительства от 15.10.2012 г № 1043 «Об утверждении Положения о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств» именно Росздравнадзор осуществляет государственный надзор в отношении ЛС для медицинского применения [25].

Для решения этих задач в составе Росздравнадзора созданы соответствующие управления [26]. К их числу относится Управление регистра-

ции лекарственных средств и медицинской техники, которое осуществляет регистрацию как ЛС и фармацевтических субстанций, так и медицинской техники (в том числе зарубежной) и ИМН, медицинских технологий, цен на ЛС. Помимо этого Управления, в состав Роспотребнадзора включены Управление государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств, медицинской продукции и средств реабилитации инвалидов и Управление государственного контроля качества медико-социальной помощи населению и т.д. В целом, структурные подразделения системы качества отражены на рисунке 3.

Следует отметить, что полномочия Росздравнадзора достаточно обширны (рис. 4).

В соответствии со статьей 13 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» государственной регистрации подлежат «новые ЛС; новые комбинации зарегистрированных ранее ЛС; ЛС, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах, с новой дозировкой или другим составом вспомогательных веществ; воспроизведенные ЛС; ЛС, предназначенные для лечения животных».

Государственная регистрация лекарственных препаратов осуществляется по результатам экспертизы лекарственных средств посредством внесения ЛС в Государственный реестр лекарственных средств (переиздается ежегодно МЗ РФ). Подтверждением государственной регистрации является регистрационное удостоверение, которое получает заявитель. При этом срок действия государственной регистрации составляет 5 лет с правом последующей возможной перерегистрации.

Государственная регистрация медицинских изделий представляет собой государственную контрольно-надзорную функцию, находящуюся в ведении Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения [27]. К числу полномочий Росздравнадзора отнесены регистрация как непосредственной производителей ИМН, так и самих ИМН на основании результатов соответствующих испытаний и оценок, подтверждающих качество, эффективность и безопасность изделий, выдача лицензии на их распространение, допуск ИМН к клиническому применению. Управление регистрации ЛС и медицинской техники Росздравнадзора обеспечивает ведение государственного реестра зарегистрированных ИМН, которые разрешены к применению в медицинских целях.

Регистрация изделий медицинского назначения осуществляется в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 27 декабря 2012 г. № 1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий» [28]. В

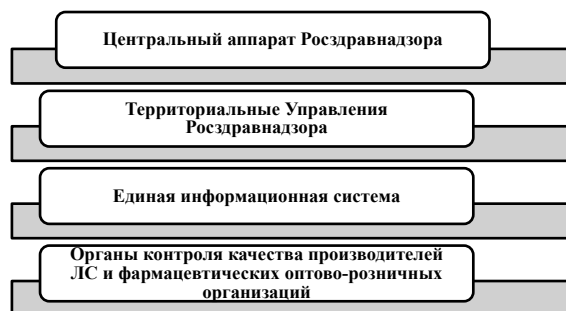


Рис. 3. Структурные подразделения системы контроля качества

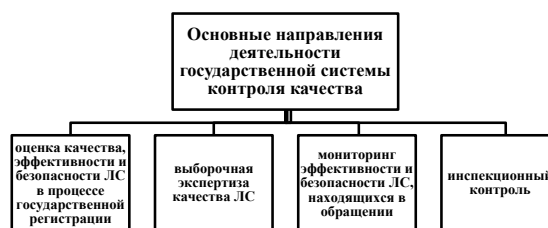


Рис. 4. Основные полномочия Росздравнадзора в сфере контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения

соответствии с данным Постановлением, «государственной регистрации подлежат любые инструменты, аппараты, приборы, оборудование, материалы и прочие изделия, применяемые в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой, а также вместе с другими принадлежностями, необходимыми для применения указанных изделий по назначению, включая специальное программное обеспечение, и предназначенные производителем (изготовителем) для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека, проведения медицинских исследований, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма, предотвращения или прерывания беременности, функциональное назначение которых не реализуется путем фармакологического, иммунологического, генетического или метаболического воздействия на организм человека» [29].

Исходя из приказа Минздрава России от 21.12.2012 № 1353н «Об утверждении Порядка организации и проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий» [30] данный вид экспертизы основывается на принципах законности, соблюдения прав и свобод человека и гражданина, прав юридического лица, независимости эксперта, объективности, всесторонности и полноты исследований, проводимых с использованием современных дости-

жений науки и техники, и предусматривает ответственность экспертного учреждения, а также экспертов за проведение и соответственно результаты проведенной экспертизы.

Одной из главных задач Системы на федеральном уровне (приказ Минздравсоцразвития России от 30.10.06 № 734 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по организации проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности ЛС») является «обеспечение государственного контроля качества, эффективности и безопасности ЛС» [31].

Осуществление научного и методического руководства организацией и проведением контроля безопасности ЛС, их качества и эффективности, совершенствования методов, применяемых при проведении фармацевтической, доклинической, а также клинической экспертизы ЛС, оптимизации порядка их предрегистрационной экспертизы, а в последующем, организации пострегистрационного мониторинга эффективности, качества и безопасности ЛС возложено на Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора (НЦ ЭСМП), в состав которого входят ряд управлений и институтов.

Основные направления деятельности Системы отражены на рисунке 5.

Непосредственно организация проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности ЛС обеспечивается выполнением ряда процедур (рис. 6).

При этом предварительному контролю качества подлежат ЛС, которые:

- производятся на территории России;
- впервые выпущены предприятием-производителем;
- впервые ввезены в Россию;
- произведены по измененной технологии;
- стали выпускаться вновь после трехлетнего и более перерыва;
- ухудшили свои качества [32].

Контроль качества в виде выборочного контроля проводится в отношении, как отечественных, так и зарубежных ЛС, находящихся в обращении в России.

Так, проведение контроля качества субстанций (а это вещества растительного, животного и минерального происхождения, которые обладают фармакологической активностью и предназначены для производства ЛС), в обязательном порядке предусмотрено на этапе регистрации, помимо этого он может быть также проведен в рамках предварительного либо выборочного контроля их качества.



Рис. 5. Основные направления деятельности системы государственного контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения



Рис. 6. Основные компоненты организации и проведения экспертизы качества

Территориальный уровень (уровень субъектов РФ) Системы представлен:

- территориальными органами Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по субъекту РФ (управлениями Росздравнадзора);
- территориальными контрольно-аналитическими лабораториями;
- центрами сертификации и контроля качества ЛС.

Основные задачи этого уровня представлены на рисунке 7.

И наконец, производственный уровень Системы представлен системами обеспечения качества самих организаций, в частности, производителей ЛС, их дистрибьюторов и аптечных организаций.

Основная задача данного уровня – обеспечение гарантий потребителю возможности приобретения качественных ЛС, т. е. сохранение качества ЛС, поступающих в аптечную сеть, а также качества услуг по их реализации.

Инспекционный контроль осуществляется с целью проверки соответствия ЛС требованиям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией [33]: При положительном результате инспекции уполномоченным органом выдается сертификат по определенной форме, подтверждающий соответствие объекта требованиям правил надлежащей производственной практики. Срок действия сертификата составляет 3 года. В случае отрица-

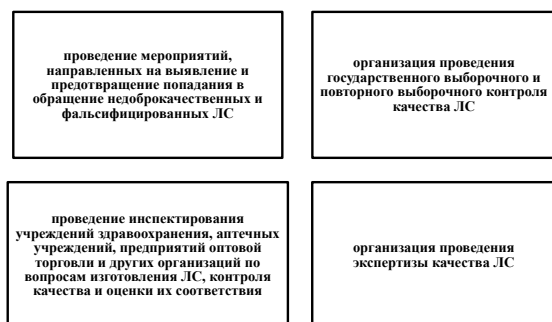


Рис. 7. Задачи территориального уровня государственного контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения

тельного результата действие сертификата может быть приостановлено или прекращено.

Виды инспекционного контроля включают плановый, внеплановый и повторный инспекционный контроль. В частности, плановая инспекция проводится по плану фармацевтического инспектората, в соответствии с заявкой субъекта в сфере обращения ЛС для получения сертификата или пролонгацию его срока действия. По заявлению субъекта в сфере обращения ЛС или же по требованию уполномоченного органа фармацевтическим инспекторатом проводится внеплановая инспекция. Повторная/контрольная инспекция осуществляется по результатам ранее проведенной инспекции с целью подтверждения устранения выявленных несоответствий уполномоченным органом (уполномоченной организацией).

Как уже упоминалось ранее, помимо контроля качества ЛС, в РФ осуществляется контроль за обращением ИМН, под которым «подразумевается контроль за техническими испытаниями, токсикологическими исследованиями, клиническими испытаниями, эффективностью, безопасностью, производством, изготовлением, реализацией, хранением, транспортировкой, ввозом на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации медицинских изделий, за их монтажом, наладкой, применением, эксплуатацией, включая техническое обслуживание, ремонтом, утилизацией или уничтожением» [34]. Государственный контроль в этом случае направлен на соблюдение организациями обязательных требований при осуществлении ими деятельности в сфере обращения ИМН на территории страны.

Заключая, отметим, что к числу основных направлений деятельности Системы в России следует отнести проведение оценки безопасности, качества и эффективности ЛС в процессе госрегистрации, выборочную экспертизу качества ЛС, мониторинг эффективности и безопасности ЛС при их обращении, а также инспекционный контроль. Государственная система контроля в РФ включает

3 уровня: федеральный, территориальный и производственный. На федеральном уровне большими полномочиями наделен Росздравнадзор, обеспечивающий организацию и проведение контроля и надзора за деятельностью в сфере обращения ЛС, проведение контроля качества ЛС, медицинской и реабилитационной техники и ИМН, а также государственную регистрацию ЛС, медицинской и реабилитационной техники и ИМН. Контроль на территориальном уровне призван обеспечить выявление и соответственно запрет на допуск на рынок, как недоброкачественных, так и фальсифицированных ЛС, проведение экспертизы ЛС и выборочного контроля их качества. Проведение контроля на производственном уровне должно обеспечить гарантии потребителю возможности приобретения качественных ЛС (сохранение качества ЛС, поступающих в аптечную сеть, а также качества услуг по их реализации).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова-Сорохтей Ю. Н., Новиков В. Е., Пожилова Е. В., Барановская Е. А., Климкина Е. И. Фармацевтические и юридические аспекты фальсификации лекарственных средств. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016;15(3):102-111.
2. Бидарова Ф. Н. Оценка эффективности государственного выборочного контроля в системе противодействия оборота нестандартных лекарственных препаратов. Российский медицинский журнал. 2017;1. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-gosudarstvennogo-vyborochnogo-kontrolya-v-sisteme-protivodeystviya-oborota-nestandardnyh-lekarstvennyh>. Ссылка активна на 22.11.2021.
3. Бидарова Ф. Н. Уничтожение фармацевтической продукции как элемент эффективности государственного контроля (надзора) за обращением лекарственных средств. Вестник РАМН. 2015;70(6): 741–747.
4. Вронская М. В. Правовое регулирование фармацевтической деятельности в РФ: тенденции и перспективы «модернизационной» политики. Территория новых возможностей. 2018;4(43). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravovoe-regulirovanie-farmatsevticheskoy-deyatelnosti-v-rf-tendentsii-i-perspektivy-modernizatsionnoy-politiki>. Ссылка активна на 22.11.2021.
5. Лин А. А., Соколова С. В., Большакова М. В. Фармацевтический рынок: формирование единого пространства лекарственного обраще-

ния стран ЕАЭС. ПСЭ. 2016;4(60). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmatsevticheskiy-rynok-formirovanie-edinogo-prostranstva-lekarstvennogo-obrascheniya-stran-eae>. Ссылка активна на 22.11.2021.

6. Косенко В. В., Беланов К. Ю., Глаголев С. В., Рогов Е. С., Тарасова С. А. Совершенствование системы государственного контроля качества лекарственных средств. Вестник Росздравнадзора. 2014;5:48–55.

7. Новиков О. О., Писарев Д. И. Контроль качества лекарственных средств: учеб. пособие. Ростов н/Д : Феникс; 2018.

8. Тельнова Е. А., Проклова Т. Н. Зарубежный опыт функционирования системы контроля за обращением лекарственных средств. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2019;2:113-132.

9. Юмашева И. П. Фармацевтический рынок: проблема фальсификации лекарственных средств. Вестник ТГУ. 2011;16(3):897- 901.

10. Клименкова А. А., Геллер Л. Н., Скрипко А. А., Гравченко Л. А., Федоренко Н. В. Система менеджмента качества фармацевтической организации: критерии и реализация. Фармация и фармакология. 2019;3. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-menedzhmenta-kachestva-farmatsevticheskoy-organizatsii-kriterii-i-realizatsiya>. Ссылка активна на 22.11.2021.

11. Ершова И. В. Жизненный цикл лекарственных средств: правовое регулирование в условиях экономической интеграции. Пробелы в российском законодательстве. 2017;2. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhiznenny-tsikl-lekarstvennyh-sredstv-pravovoe-regulirovanie-v-usloviyah-ekonomicheskoy-integratsii>. Ссылка активна на 22.11.2021.

12. Казаков А. С., Затолочина К. Э., Романов Б. К., Букатина Т. М., Вельц Н. Ю. Система управления рисками - важная часть Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP). Безопасность и риск фармакотерапии. 2016;1. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-upravleniya-riskami-vazhnaya-chast-pravil-nadlezhaschey-praktiki-farmakonadzora-gvp>. Ссылка активна на 22.11.2021.

13. Кошечкин К. А. Опыт создания информационной системы управления деятельностью испытательных лабораторий экспертного учреждения в сфере обращения лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018;2. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-sozdaniya-informatsionnoy-sistemy-upravleniya-deyatelnostyu-ispytatelnyh-laboratoriy-ekspertnogo>

[uchrezhdeniya-v-sfere](https://cyberleninka.ru/article/n/uchrezhdeniya-v-sfere). Ссылка активна на 22.11.2021.

14. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fiftieth Report. WHO TRS 996, 2016. Доступно по: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255338/9789241209960-eng.pdf;jsessionid=36A21D8E32F94F43A2E095D147F71D30?sequence=1>. Ссылка активна на 22.11.2021.

15. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. Stronger Food and Drug Regulatory Systems Abroad. [Электронный ресурс] // Washington, DC: The National Academies Press. Доступно по: <https://doi.org/10.17226/25651>. Ссылка активна на 22.11.2021.

16. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach. FINAL REPORT. Department of Health and Human Services. U.S Food and Drug Administration. September 2004. Доступно по: <https://www.fda.gov/media/77391/download>. Ссылка активна на 22.11.2021.

17. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use. Доступно по: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. Ссылка активна на 22.11.2021.

18. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172505/. Ссылка активна на 22.11.2021.

19. Федеральный закон от 28 ноября 2018 г. № 449-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения». Доступно по: <http://base.garant.ru/72114308/#ixzz6fruii6DH>. Ссылка активна на 22.11.2021.

20. Постановление Правительства РФ от 30.06.2004 № 323 (ред. от 24.11.2020) «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_48299/. Ссылка активна на 22.11.2021.

21. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2009 г. № 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии» (с изменениями и дополнениями). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_94853/. Ссылка активна на 22.11.2021.

22. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 13.07.2020) «Об обращении лекарственных средств». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Ссылка активна на 22.11.2021.

23. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 31.07.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2020). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Ссылка активна на 22.11.2021.

24. Резвых Ю. А. Ковальская Г. Н. Современные проблемы качества лекарственных средств при обращении на территории Российской Федерации. Сибирский медицинский журнал. 2012;7:73-76.

25. Постановление Правительства РФ от 15 октября 2012 г. № 1043 «Об утверждении Положения о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_136652/. Ссылка активна на 22.11.2021.

26. Тельнова Е. А. О задачах Росздравнадзора по совершенствованию контрольно-надзорной деятельности в здравоохранении. Вестник Росздравнадзора. 2012;6:6-16.

27. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2010 г. № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и форм заключения комиссии экспертов по результатам экспертизы лекарственных средств». Доступно по: <https://base.garant.ru/58051457/>. Ссылка активна на 22.11.2021

28. Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012 г. № 1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140066/. Ссылка активна на 22.11.2021.

29. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1353н «Об утверждении Порядка организации и проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий». Доступно по: <https://base.garant.ru/70355110/>. Ссылка активна на 22.11.2021.

30. Приказ Минздравсоцразвития России от 30.10.06 № 734 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по организации проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности ЛС». Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?module>

Id=1&documentId=100234. Ссылка активна на 22.11.2021.

31. Приказ Минздравсоцразвития России от 30.10.06 № 734 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по организации проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности ЛС». Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=100234>. Ссылка активна на 22.11.2021.

32. Приказ Минздравсоцразвития России от 30.10.06 № 734 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по организации проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности ЛС». Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=100234>. Ссылка активна на 22.11.2021.

33. Приказ Росздравнадзора от 27.04.2017 № 4043 «Об утверждении Перечня правовых актов и их отдельных частей (положений), содержащих обязательные требования, соблюдение которых оценивается при проведении мероприятий по контролю в рамках отдельного вида государственного контроля (надзора)». Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71567804/>. Ссылка активна на 22.11.2021.

34. Мешковский А. П. Роль инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие надлежащей производственной практике в обеспечении качества лекарственных препаратов. Медицинские технологии. 2016;1:81-88.

REFERENCES

1. Aksenova-Sorohtej YU. N., Novikov V. E., Pozhilova E. V., Baranovskaya E. A., Klimkina E. I. Pharmaceutical and legal aspects of falsification of medicines. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2016;15(3):102-111. (In Russ.).
2. Bidarova F. N. Evaluation of the effectiveness of state selective control in the system of countering the turnover of non-standard medicines. Russian medical journal. 2017;1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-gosudarstvennogo-vyborochnogo-kontrolya-v-sisteme-protivodeystviya-oborota-nestandartnyh-lekarstvennyh/>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
3. Bidarova F. N. Destruction of pharmaceutical products as an element of the effectiveness of state control (supervision) over the circulation of medicines. Vestnik RAMN. 2015;70(6):741-747. (In Russ.).

4. Vronskaya M. V. Legal regulation of pharmaceutical activity in the Russian Federation: trends and prospects of «modernization» policy. Territory of new opportunities. 2018;4 (43). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravovoe-regulirovanie-farmatsevticheskoy-deyatelnosti-v-rf-tendentsii-i-perspektivy-modernizatsionnoy-politiki>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
5. Lin A. A., Sokolova S. V., Bol'shakova M. V. Pharmaceutical market: formation of a single space for drug circulation in the EAEC countries. PSE. 2016;4(60). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmatsevticheskiy-rynok-formirovanie-edinogo-prostranstva-lekarstvennogo-obrascheniya-stran-eae>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
6. Kosenko V. V., Belanov K. YU., Glagolev S. V., Rogov E. S., Tarasova S. A. Improvement of the system of state quality control of medicines. Vestnik Roszdravnadzora. 2014;5:48–55. (In Russ.).
7. Novikov O. O., Pisarev D. I. Quality control of medicines. Rostov n/D : Feniks; 2018. (In Russ.).
8. Tel'nova E. A., Proklova T. N. Foreign experience in the functioning of the control system for the circulation of medicines. Bulletin of the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health. 2019;2:113-132. (In Russ.).
9. YUmasheva I. P. Pharmaceutical market: the problem of falsification of medicines. Vestnik TSU. 2011;16(3):897-901. (In Russ.).
10. Klimenkova A. A., Geller L. N., Skripko A. A., Gravchenko L. A., Fedorenko N. V. The quality management system of a pharmaceutical organization: criteria and implementation. Farmaciya i farmakologiya. 2019;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-menedzhmentakachestva-farmatsevticheskoy-organizatsii-kriteriiri-realizatsiya>. (In Russ.).
11. Ershova I. V. The life cycle of medicines: legal regulation in the context of economic integration. Gaps in Russian legislation. 2017;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhiznenny-tsikl-lekarstvennyh-sredstv-pravovoe-regulirovanie-v-usloviyah-ekonomicheskoy-integratsii>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
12. Kazakov A. S., Zatolochina K. E., Romanov B. K., Bukatina T. M., Vel'c N. YU. The risk management system is an important part of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice (GVP). Safety and risk of pharmacotherapy. 2016;1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-upravleniya-riskami-vazhnaya-chast-pravil-nadlezhashey-praktiki-farmakonadzora-gvp>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
13. Koshechkin K. A. Experience in creating an information system for managing the activities of testing laboratories of an expert institution in the field of circulation of medicines. Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. 2018;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-sozdaniya-informatsionnoy-sistemy-upravleniya-deyatelnostyu-ispytatelnyh-laboratoriy-ekspertnogouchrezhdeniya-v-sfere>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
14. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fiftieth Report. WHO TRS 996, 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255338/9789241209960-eng.pdf;jsessionid=36A21D8E32F94F43A2E095D147F71D30?sequence=1>. Accessed November 22, 2021.
15. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. Stronger Food and Drug Regulatory Systems Abroad. Washington, DC: The National Academies Press. Available at: <https://doi.org/10.17226/25651>. Ssy Accessed November 22, 2021.
16. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach. FINAL REPORT. Department of Health and Human Services. U.S Food and Drug Administration. September 2004. Available at: <https://www.fda.gov/media/77391/download>. Accessed November 22, 2021.
17. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. Accessed November 22, 2021.
18. Federal Law No. 429-FL dated December 22, 2014 “On Amendments to the Federal Law “On the Circulation of Medicines”. Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172505/. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
19. Federal Law of November 28, 2018 No. 449-FL “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Issue of Entering into Civil Circulation Medicinal Products for Medical Use”. Available at: <http://base.garant.ru/72114308/#ixzz6fruii6DH>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
20. Decree of the Government of the Russian Federation dated June 30, 2004 No. 323 (as amended on November 24, 2020) “On approval of the Regulations on the Federal Service for Surveillance in Healthcare”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_48299/. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).
21. Decree of the Government of the Russian Federation of December 1, 2009 No. 982 “On approval of a single list of products subject to mandatory certification and a single list of products whose conformity is confirmed in the form of a declaration of conformity” (as amended and

supplemented). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_94853/. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

22. Federal Law No. 61-FL of April 12, 2010 (as amended on July 13, 2020) "On the Circulation of Medicines". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

23. Federal Law No. 323-FL of November 21, 2011 (as amended on July 31, 2020) "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation" (as amended and supplemented, effective from September 1, 2020). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

24. Rezyuh YU. A. Koval'skaya G. N. Modern problems of the quality of medicines in circulation on the territory of the Russian Federation. *Siberian medical journal*. 2012; 7:73-76. (In Russ.).

25. Decree of the Government of the Russian Federation of October 15, 2012 No. 1043 «On Approval of the Regulations on Federal State Supervision in the Sphere of Medicines Circulation» (with amendments and additions). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_136652/. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

26. Tel'nova E. A. About the tasks of Roszdravnadzor to improve control and supervisory activities in healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2012;6:6-16. (In Russ.).

27. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 26, 2010 No. 750n "On Approval of the Rules for Conducting the Expertise of Medicinal Products for Medical Use and the Forms of the Conclusion of the Commission of Experts Based on the Results of the Expertise of Medicinal Products". Available at: <https://base.garant.ru/58051457/>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

28. Decree of the Government of the Russian Federation of December 27, 2012 No. 1416 "On approval of the rules for state registration of medical devices". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140066/. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

29. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 21, 2012 No.

1353n "On approval of the Procedure for organizing and conducting an examination of the quality, effectiveness and safety of medical devices". Available at: <https://base.garant.ru/70355110/>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

30. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated October 30, 2006 No. 734 "On Approval of the Administrative Regulations of the Federal Service for Supervision in the Sphere of Health and Social Development for the implementation of the state function of organizing the examination of the quality, efficacy and safety of medicines". Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=100234>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

31. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated October 30, 2006 No. 734 "On Approval of the Administrative Regulations of the Federal Service for Surveillance in Health and Social Development for the Performance of the State Function of Organizing the Expertise of the Quality, Efficacy and Safety of Medicines". Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=100234>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

32. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated October 30, 2006 No. 734 "On Approval of the Administrative Regulations of the Federal Service for Supervision in the Sphere of Health and Social Development for the implementation of the state function of organizing the examination of the quality, effectiveness and safety of medicines". Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=100234>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

33. Order of Roszdravnadzor dated April 27, 2017 No. 4043 "On approval of the List of legal acts and their separate parts (provisions) containing mandatory requirements, compliance with which is assessed when carrying out control measures within a separate type of state control (supervision)". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71567804/>. Accessed November 22, 2021. (In Russ.).

34. Meshkovsky A.P. The role of inspection of drug manufacturers for compliance with good manufacturing practice in ensuring the quality of drugs. *Medical technologies*. 2016;1:81-88. (In Russ.).

БЕСЦЕННОЕ НАСЛЕДИЕ ВИРДЖИНИИ АПГАР

Каладзе Н. Н.¹, Сухарева И. А.², Рыбалко О. Н.¹

Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии¹, кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения², Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Сухарева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: sukhareva_irina@mail.ru

For correspondence: Sukhareva Irina Aleksandrovna, PhD, Associate Professor of Department of Public Health and healthcare, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: sukhareva_irina@mail.ru

Information about authors:

Kaladze N. N., <http://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

Sukhareva I. A., <http://orcid.org/0000-0002-4266-3297>

Rybalco O. N., <http://orcid.org/0000-0002-0904-0901>

РЕЗЮМЕ

В работе говорится о Вирджинии Апгар, которая является одной из самых выдающихся и уважаемых женщин в мире. Освящен непростой жизненный и научный путь великого ученого и доктора, который совершил революцию в акушерстве-гинекологии, неонатологии, анестезиологии и перинатологии. Отмечено, что Вирджиния Апгар была человеком высокой нравственности и благородства. В результате своего долгого и упорного труда она оставила замечательное наследие, которое спасает жизни детей и по сей день.

Ключевые слова: шкала Апгар, реанимация новорожденных, акушерская помощь, доказательная медицина.

THE PRICELESS LEGACY OF VIRGINIA APGAR

Kaladze N. N., Sukhareva I. A., Rybalco O. N.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Virginia Apgar was one of the world's most distinguished, most respected and most beloved women in medicine. A person of great moral courage, she brought to her profession a warm heart, boundless energy generously expended for others and an inquisitive mind eager to embrace new ideas. Virginia had a tremendous spirit. Early in life, she had captured the excitement of living and she never lost it. To us who are bereft, she has left a wonderful heritage. As a result, of her long and hard work, Virginia left us a remarkable legacy that saves children's lives to this day. This review is dedicated to the difficult life and scientific path of the great scientist and doctor who revolutionized obstetrics-gynecology, neonatology, anesthesiology and perinatology.

Key words: Apgar scale, neonatal resuscitation, obstetric care, evidence-based medicine.

Вирджиния Апгар (1909 – 1974) была выдающимся врачом и великим учителем, исследователем, изменившим судьбу новорожденных детей во всем мире. Неоспоримо, что каждый ребенок, рожденный в любой точке земного шара, осматривается по методу оценки жизнеспособности новорожденных известному, как «шкала Апгар». Это золотой стандарт оценки новорожденного ребенка, разработанный в начале 1950-х годов, снизил младенческую смертность и заложил основы неонатологии и перинатологии. Несмотря на то, что Апгар была наиболее известна именно этим достижением, она считается основоположницей основ анестезиологии в 1940-х годах и новой области тератологии (изучение врожденных дефектов) после 1960-х годов.

Вирджиния Апгар родилась в Вэстфилде, штат Нью-Джерси, 7 июня 1909 года в семье, которая

всегда была в движении и творческом поиске. Она была младшей из семьи Чарльза Эмори Апгара, управляющего страховой компанией Хелен Мэй Апгар (Кларк). Семья была музыкальная, и Вирджиния научилась играть на скрипке в раннем детстве, и не расставалась с ней всю жизнь. Отец и дочь были единомышленниками, каждый день они проводили время в подвале, где оборудовали настоящую научную лабораторию. Отец научил Вирджинию различать все созвездия на небе, игре на виолончели и скрипке. Семья Апгар жила очень бедно, им едва хватало средств на питание, погашение налогов и оплаты дорогостоящее лечение брата Вирджинии, который болел туберкулезом. Не смотря на заботу, состояние мальчика ухудшалось и он умер. Вирджиния тяжело пережила смерть брата, возможно, это ее подвигло получить медицинскую специальность (рис. 1, 2).



Рис 1. Вирджиния и ее брат Лоуренс в детстве.



Рис 2. Вирджиния и ее брат Лоуренс в школьные годы.



Рис 3. В. Апгар 10 лет.



Рис 4. В. Апгар в старшей школе.

В 1925 году Вирджиния окончила среднюю школу Вэстфилде, в том же году поступила в колледж Маунт-Холиоок. Там она специализировалась на зоологии и зарабатывала себе на жизнь, работая дополнительно. Ее острый ум и, казалось бы, бесконечная энергия, отмеченная редактором ее школьного ежегодника («...честно говоря, как она

это делает?») стал ее фирменным знаком в колледже (рис. 3, рис. 4). Она играла в спортивных командах, писала заметки в университетскую газету, участвовала в драматических спектаклях, музицировала на скрипке. Академическая деятельность Апгар заслуживала самых высоких похвал, ее знания глубоко погружены в свой предмет.

В Колумбийском университете Вирджиния стала одной из девяти женщин студентов медицинского факультета среди девяноста однокурсников. Диплом врача она получила в 1933 году и приступила к двухлетней интернатуре по хирургии в Пресвитерианской больнице (Нью-Йорк, Пресвитерианская больница). После первого курса, несмотря на ее успехи в хирургии, ее наставник Аллен Уиппл, обеспокоенный тем, что экономические перспективы в качестве женщины-хирурга были сомнительны во время депрессии, предложил ей заняться анестезиологией. Этот период анестезиология только начинала формироваться как отдельная медицинская специальность. Вирджиния Апгар последовала совету наставника и, после второго года учебы, про-



Рис. 5. В. Апгар-ординатор отделения хирургии, в Нью-Йоркской больницы.

В течение следующих одиннадцати лет Вирджиния Апгар преобразовала анестезиологическое отделение в высокотехнологичную службу анестезиологии в Пресвитерианской больнице, укомплектованную врачами, и создала там образовательную программу по анестезиологии, став при этом лучшим специалистом в этой области.

В 1949 году отделение анестезиологии стало кафедрой. Апгар ожидала, что ее назначат заведующей кафедрой, но эта должность была отдана коллеге-мужчине Эмануэлю Папперу. Вирджинии Апгар было присвоено звание профессора анестезиологии, и она стала первой женщиной, которая занимала должность и звание профессора в Колумбийском университете (рис. 7, рис. 8).

Апгар продолжила преподавание в университете и посвящала больше времени исследованиям

шла годичную стажировку в Пресвитерианской программе медсестер-анестезиологов, затем посещала программы ординатуры, возглавляемые Ральфом Уотерсом в Висконсинском университете и Эмери Ровенстайн в Нью-Йоркской больнице Бельвью (рис. 5). В 1938 году она вернулась в Пресвитерианскую больницу, в должности заведующей отделения анестезии, которое входило в состав отделения хирургии (рис. 6). Она была первой женщиной, возглавившей отделение больницы. Вирджиния Апгар отвечала за набор и обучение ординаторов анестезиологов, преподавала студентам-медикам, которые сменяли друг друга в анестезиологической службе, а также координировала анестезиологическую работу и исследования в больнице.



Рис. 6. В. Апгар заведующая отделением анестезиологии в Пресвитерианской больнице.

в области анестезиологии в акушерстве и гинекологии. В. Апгар особенно интересовало воздействие анестезии матери на новорожденного и снижение уровня неонатальной смертности. Младенческая смертность в целом снизилась с 1900 года, но показатели для новорожденных все еще оставались высокими. К 1952 году Вирджиния Апгар разработала балльную систему для оценки состояния здоровья новорожденных, основанную на частоте сердечных сокращений, дыхании, движении, раздражительности и цвете кожи через минуту после рождения. В течение следующих нескольких лет она работала со Стэнли Джеймсом, Дунканом Холадеем и другими исследователями в области неонатологии и реаниматологии, чтобы связать «оценки Апгар» с последствиями родов и младенческой смертностью. Их исследо-



Рис. 7. Вирджиния Апгар – первая женщина профессор в Колумбийском университете.



Рис. 8. Вирджиния Апгар осматривает новорожденного ребенка в родильном зале.

вания кислотно-щелочного равновесия в крови новорожденных детей, перенесших асфиксию, обеспечила физиологическое обоснование ценности оценки по Апгар сразу после рождения. Оценка по шкале Апгар стала стандартной практикой и в настоящее время проводится всем детям, родившимся в больницах по всему миру. Педиатр Джозеф Баттерфилд предложил использовать фамилию АПГАР как формулу, понятную в англоговорящих странах (A — appearance, P — pulse, G — grimace, A — activity, R — respiratory effort).

К концу 1950-х годов в ходе совершенствования системы подсчета баллов Вирджиния Апгар столкнулась с большим количеством случаев врожденных дефектов, и начала определять корреляции между оценкой по Апгар и врожденными пороками развития. В 1958 году, рассчитывая получить более высокий уровень знаний в области статистики для дальнейшей работы в Колумбийском университете, она взяла академический

отпуск и поступила в магистратуру по программе общественного здравоохранения в Школе общественного здравоохранения Джона Хопкинса.

Круг интересов Апгар все больше направлен на изучение врожденных дефектов и способов, их предотвращения или исправления. В 1959 году она стала заведующей отделением врожденных пороков развития в университете Джона Хопкинса. В этот период она приступила к разработке превентивных методов для предотвращения формирования врожденных пороков развития.

Вирджиния Апгар каждый год выезжала с лекциями, чтобы рассказать о важности профилактических методов и раннего выявления врожденных дефектов и необходимости проведения дополнительных исследований в этом направлении. Она работала директором Национального фонда по фундаментальным медицинским исследованиям (1967-1968 гг.), вице-президентом по медицинским вопросам (1971-1974 гг.). В книге «Все ли в порядке с моим ребенком?», написанной вместе с Джоан Бек, была отражена забота о благополучии детей и ее талант к преподаванию.

В Медицинской школе Корнельского университета Вирджиния Апгар была лектором (1965-1971 гг.), профессором педиатрии (1971-1974 гг.). Она преподавала тератологию (изучение врожденных дефектов), став первой, кто занял должность преподавателя в этой области педиатрии. С 1973 года преподавала медицинскую генетику в Школе общественного здравоохранения Джона Хопкинса.

Работа отнимала много времени у В. Апгар, но она находила время для своих многочисленных творческих увлечений: путешествовала со своей скрипкой, часто играя в любительских камерных квартетах. В 1950-е годы один из друзей привлек ее к приборостроению, и вместе они сделали две скрипки, альт и виолончель. Апгар любила садоводство и рыбную ловлю, она играла в гольф и коллекционировала марки, пилотировала.

Вирджиния Апгар опубликовала более шестидесяти научных статей и множество эссе для газет и журналов, а также книгу «Все ли в порядке с моим ребенком?». Она была награждена почетными докторскими степенями от Женского медицинского колледжа Пенсильвании (1964 г.) и Колледжа Маунт-Холиоук (1965 г.); премией Элизабет Блэкуэлл от Американской Ассоциации медицинских женщин (1966 г.); премией за выдающиеся заслуги от Американского общества анестезиологов (1966); золотой медалью за выдающиеся достижения от колледжа врачей и хирургов Колумбийского университета (1973 г.) и премией Ральфа М. Уотерса от Американского общества анестезиологов (1973 г.).

На протяжении всей своей карьеры Вирджиния Аппгар с присущим ей оптимизмом утверждала, то, что она женщина, не накладывает существенных ограничений на ее медицинскую карьеру. Она избегала женских организаций и дел, но иногда выражала свое разочарование по поводу гендерного неравенства в профессии врача. Аппгар последовательно продвигалась в новые отрасли медицины, где было достаточно места для проявления ее значительной энергии и способностей. Вирджиния Аппгар никогда не выходила на пенсию и оставалась активной до самой своей смерти, хотя в последние годы ее жизни прогрессирующая болезнь печени, значительно снизила трудоспособность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирджиния Аппгар умерла 7 августа 1974 года в Колумбийском пресвитерианском медицинском центре, где проходила учебу и работала большую часть своей жизни. В 1995 году В. Аппгар была включена в Национальный женский зал славы. Ее безграничный энтузиазм не прекращался до самого последнего дня ее жизни. Даже когда ей предстояла последняя исследовательская операция, она выскользнула из своей больничной палаты, чтобы посетить перинатальное отделение детской больницы, которое только что было построено, и которое она еще не видела. Мужество, привнесенное ею в профессию, безграничная энергия, щедро расходуемая на других, и пылкий ум, жаждущий испытать новое, навсегда останутся в сердцах ее маленьких пациентов и коллег.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цвелев Ю. В., Иванов А. С., Вирджиния Аппгар. К 100-летию со дня рождения. Журнала кушерства и женских болезней. 2009;6(58):86-90.
2. Apgar V, Joan Beck: *Is My Baby All Right?* New York: Trident Press; 1973.
3. Selma Harrison: Calmes: Virginia Apgar: A Woman Physician's Career in a Developing Speciality. *Journal of the American Medical Women's Association*. 1984;39(6):184-8.
4. *Anesthesia: Essays on its History (Development of the Apgar Score)*. Springer-Verlag, Berlin; 1985.
5. Skolnick A. Apgar quartet plays perinatologist's instruments. *Journal of the American Medical Association*, Chicago. 1996;276:1939-1940.
6. Gurkan, Esra. These are the most important women in the history of science. CNN. Retrieved February 13, 2020.
7. Calmes, Selma H. Dr. Virginia Apgar and the Apgar Score: How the Apgar Score Came to Be. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;120(5):1060-1064.
8. Sichertman B., Green C. H. *Dictionary*. Harvard University Press. 1980.
9. Amschler D. Apgar, Virginia (1909-1974). *Women in World History: A biographical encyclopedia*. Gale. 1999;415-418.
10. Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clinical Epidemiology*. 2009; 1:45-53. doi: 10.2147/CLEP.S4782.
11. Pearce J. M. Virginia Apgar (1909-1974): neurological evaluation of the newborn infant. *European Neurology*. 2005; 54 (3): 132-4. doi: 10.1159/000089084.
12. Goodwin J. W. A personal recollection of Virginia Apgar. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*. 2002;24(3):248-9. doi: 10.1016/S1701-2163(16)30226-2.
13. Goldman R, Blickstein Dr. Virginia Apgar 1909-1974. *Harefuah (in Hebrew)*. 2001;140(2): 177-8.
14. Baskett T. F. Virginia Apgar and the newborn Apgar score. *Resuscitation*. 2000; 47 (3): 215-7. doi: 10.1016/S0300-9572(00)00340-3.
15. Jay V. On a historical note: Dr. Virginia Apgar. *Pediatric and Developmental Pathology*. 1999;2(3):292-4. doi:10.1007/s100249900126.
16. Morishima H. O. Virginia Apgar (1909-1974). *The Journal of Pediatrics*. 1996;129(5):768-70. doi:10.1016/S0022-3476(96)70170-1.
17. Shampo M. A, Kyle R. A. Virginia Apgar - the Apgar score. *Mayo Clinic Proceedings*. 1995; 70(7):680. doi:10.4065/70.7.680.
18. Butterfield, L. J. Virginia Apgar, MD, MPhD (1909-1974). *Journal of Perinatology*. 1994;14(4):310.
19. Ignatius, J. Virginia Apgar 1909-1974» [Virginia Apgar 1909-1974]. *Duodecim (in Finnish)*. 1993;109(1):54-5.
20. Appelgren. L. The woman behind the Apgar score. Virginia Apgar. The woman behind the scoring system for quality control of the newborn. *Läkartidningen (in Swedish)*. 1991;88(14): 1304-6.
21. Wilhelmson-Lindell B. Virginia Apgar Award to Petter Karlberg. After 45 years of pioneering commission as a pediatrician, the research on body-soul-environment is tempting. *Läkartidningen (in Swedish)*. 1991;87(40):3198-200.
22. Kovács J. In commemoration of Virginia Apgar. *Orvosi Hetilap (in Hungarian)*. 1990; 13(38):2049-50.
23. Calmes S. H. Virginia Apgar: a woman physician's career in a developing specialty. *Journal of the American Medical Women's Association*. 1984;39(6):184-8.

24. Schoenberg D.G, Schoenberg B.S. Eponym: yes, Virginia, there is an Apgar score. *Southern Medical Journal*. 1977; 70(1):101. doi:10.1097/00007611-197701000-00046.

REFERENCES

1. Cvelev YU. V., Ivanov A. S. Virzhiniya Apgar. K 100-letiyu so dnya rozhdeniya. *ZHurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2009;6(58):86-90 (In Russ.).

2. Apgar V, Joan Beck: *Is My Baby All Right?* New York: Trident Press; 1973.

3. Selma Harrison: *Calmes: Virginia Apgar: A Woman Physician's Career in a Developing Speciality*. *Journal of the American Medical Women's Association*. 1984;39(6):184-8.

4. *Anesthesia: Essays on its History (Development of the Apgar Score)*. Springer-Verlag, Berlin; 1985.

5. Skolnick A. Apgar quartet plays perinatologist's instruments. *Journal of the American Medical Association*, Chicago. 1996;276:1939-1940.

6. Gurkan, Esra. These are the most important women in the history of science. CNN. Retrieved February 13; 2020.

7. Calmes, Selma H. Dr. Virginia Apgar and the Apgar Score: How the Apgar Score Came to Be. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;120(5):1060-1064.

8. Sichertman B., Green C.H. *Dictionary*. Harvard University Press. 1980.

9. Amschler D. Apgar, Virginia (1909-1974). *Women in World History: A biographical encyclopedia*. Gale. 1999;415-418.

10. Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clinical Epidemiology*. 2009; 1:45-53. doi:10.2147/CLEP.S4782.

11. Pearce J.M. Virginia Apgar (1909-1974): neurological evaluation of the newborn infant. *European Neurology*. 2005;54(3):132-4. doi:10.1159/000089084.

12. Goodwin J.W. A personal recollection of Virginia Apgar. *Journal of Obstetrics and Gynecology*

Canada. 2002; 24 (3): 248-9. doi:10.1016/S1701-2163(16)30226-2.

13. Goldman R, Blickstein Dr. Virginia Apgar 1909-1974. *Harefuah* (in Hebrew). 2001;140(2): 177-8.

14. Baskett T.F. Virginia Apgar and the newborn Apgar score. *Resuscitation*. 2000;47(3):215-7. doi:10.1016/S0300-9572(00)00340-3.

15. Jay V. On a historical note: Dr. Virginia Apgar. *Pediatric and Developmental Pathology*. 1999;2(3):292-4. doi:10.1007/s100249900126.

16. Morishima H.O. Virginia Apgar (1909-1974). *The Journal of Pediatrics*. 1996;129(5):768-70. doi:10.1016/S0022-3476(96)70170-1.

17. Shampo M.A, Kyle R.A. Virginia Apgar - the Apgar score. *Mayo Clinic Proceedings*. 1995; 70(7): 680. doi: 10.4065/70.7.680.

18. Butterfield, L.J. Virginia Apgar, MD, MPhD (1909-1974). *Journal of Perinatology*. 1994;14(4):310.

19. Ignatius, J. Virginia Apgar 1909-1974» [Virginia Apgar 1909-1974]. *Duodecim* (in Finnish). 1993;109(1):54-5.

20. Appelgren. L. The woman behind the Apgar score. *Virginia Apgar. The woman behind the scoring system for quality control of the newborn* *Läkartidningen* (in Swedish). 1991;88(14): 1304-6.

21. Wilhelmson-Lindell B. Virginia Apgar Award to Petter Karlberg. After 45 years of pioneering commission as a pediatrician, the research on body-soul-environment is tempting. *Läkartidningen* (in Swedish). 1991; 87(40): 3198-200.

22. Kovács J. In commemoration of Virginia Apgar. *Orvosi Hetilap* (in Hungarian). 1990; 13(38):2049-50.

23. Calmes S.H. Virginia Apgar: a woman physician's career in a developing specialty. *Journal of the American Medical Women's Association*. 1984;39(6):184-8.

24. Schoenberg D.G, Schoenberg B.S. Eponym: yes, Virginia, there is an Apgar score. *Southern Medical Journal*. 1977;70(1):101. doi:10.1097/00007611-197701000-00046.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СТАДИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА НА ОСНОВАНИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ К В-КЛЕТКАМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Быков Ю. В., Батурин В. А.

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, улица Мира, 310, Ставрополь, Россия

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет, e-mail: yubikov@gmail.com

For correspondence: Bykov Yuriy Vitalievich, PhD, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University, e-mail: yubikov@gmail.com

Information about author:

Bykov Yu. V., <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Baturin V. A., <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет 1 типа одно из распространенных эндокринологических заболеваний в детском возрасте. Распространенность этой патологии ежегодно увеличивается. Аутоантитела к β -клеткам поджелудочной железы являются маркерами диагностики и прогнозирования течения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. К основным аутоантителам при инсулинозависимом сахарном диабете 1 типа относят: аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе, к инсулину, к тирозинфосфатазоподобному антигену инсулиномы 2 и к переносчику цинка 8. Наличие двух или более аутоантител значительно увеличивает вероятность развития СД 1 типа в детском возрасте. На основании течения и выраженности аутоиммунного ответа, выделяют три стадии при данном заболевании: бессимптомное течение с нормогликемией, предсимптомное течение с дисгликемией и симптоматическое течение с дисгликемией. Для каждой стадии характерен свой специфический спектр аутоантител и их количественное соотношение. Сегодня ведется поиск новых, более чувствительных аутоантител, на основе методик транскриптомики, протеомики, метаболомики и секвенирования ДНК. Актуальным направлением является изучение IgG аутоантител к инсулиновым рецепторам, которые могут отражать компенсаторную реакцию при нарастающей инсулиновой недостаточности. Своевременная диагностика специфических аутоантител при СД 1 типа может минимизировать развитие осложнений при данном заболевании и улучшить качество оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 тип, дети и подростки, аутоантитела, диагностика

CLINICAL-LABORATORY STAGING OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS BASED ON THE PRESENCE OF SPECIFIC AUTOANTIBODIES TO PANCREATIC BETA CELLS

Bykov Yu. V., Baturin V. A.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

SUMMARY

Type 1 diabetes mellitus is one of the most prevalent endocrine disorders in children. The prevalence of this pathology is increasing year by year. Autoantibodies against pancreatic beta cells are used as markers for diagnosis and prediction of the course of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. The main autoantibodies assessed in insulin-dependent type 1 diabetes mellitus are autoantibodies against glutamic acid decarboxylase, against insulin, against tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2, and against zinc transporter 8. The presence of two or more antibodies significantly increases the likelihood of development of type 1 DM in childhood. Based on the course of disease and strength of the autoimmune response, it is subdivided into three stages, as follows: asymptomatic course with normoglycemia, presymptomatic course with dysglycemia, and symptomatic course with dysglycemia. There is an antibody spectrum specific for each stage, with a different quantitative combination of antibodies in each stage. Efforts are currently underway to discover new, more sensitive autoantibodies using transcriptomic, proteomic, metabolomic and DNA sequencing methods. One topical research trend is the study of IgG autoantibodies against insulin receptors, because these may reflect a compensatory reaction in patients with a worsening insulin deficiency. Timely diagnosis of autoantibodies specific for type 1 DM can minimize the development of complications in patients with this disease and improve the quality of their medical care

Key words: type 1 diabetes mellitus, children and adolescents, autoantibodies, diagnostics

Сахарный диабет (СД) 1 типа или инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД) - наиболее частое хроническое нарушение обмена веществ в детском возрасте [1]. По данным мировой статисти-

стики, зафиксированные суммарные случаи СД 1 типа у детей и подростков, на 2019 год составляют 600 900, а количество случаев за один год уже приближается к 100 000 [2]. Документально под-

тверждено, что ежегодный рост заболеваемости СД 1 типа в детском возрасте составляет 3,4% в Европейских странах [3] и 2,8% во всем мире [4].

СД 1 типа это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся постепенным разрушением секретирующих инсулин β -клеток в островках поджелудочной железы (ПЖ), что в свою очередь, приводит к дефициту инсулина, нарушению гомеостаза глюкозы и симптоматической гипергликемии [5]. В отличие от СД 2 типа, у детей при ИЗСД возникает абсолютный дефицит инсулина [6]. Согласно современным научным данным СД 1 типа это сложное, полиэтиологическое заболевание, которое включает в себя взаимодействие между аутоиммунными механизмами, генетикой, эпигенетикой и факторами окружающей среды [6; 7]. Считается, что именно аутоиммунные процессы является патогенетической основой для СД 1 типа [6]. Исследования факторов окружающей среды, вовлеченных в этиологию ИЗСД, сосредоточены на роли вирусов [8], рационе питания детей раннего возраста [9], прибавке в весе у детей [10] и микробиоме кишечника [11].

Генетическая отягощенность не часто обнаруживается у детей с СД 1 типа, показано, что только 10–15% пациентов с данной патологией имели членов семьи первой и второй степени родства с ИЗСД [12]. Несмотря на то, что точная этиология СД 1 типа остается неясной, известно, что разрушение β -клеток ПЖ происходит в результате иммунной дисфункции с последующей потерей толерантности к антигенам β -клеток и деструктивной лимфоцитарной инфильтрацией [5; 6; 13; 14]. Потеря β -клеток приводит к постепенному снижению выработки инсулина, к потере контроля уровня сахара в крови и последующей зависимости от введения экзогенного инсулина, в результате чего у детей возникает риск развития долгосрочных осложнений и повышенный риск смертности [7].

Аутоантитела к β -клеткам поджелудочной железы – как основные биомаркеры СД 1 типа в педиатрической практике.

Аутоантитела (ААТ) являются не только маркерами для диагностики и классификации различных заболеваний, но они также считаются текущим золотым стандартом для прогнозирования развития СД 1 типа [15]. До сих пор неясно, какова точная роль островковых ААТ в патогенезе ИЗСД [15]? Многие авторы считают маловероятным, что именно островковые ААТ являются причиной ИЗСД, скорее всего они являются отражением прогрессирования заболевания [15]. Появление ААТ к β -клеткам ПЖ в настоящее время представляет собой самый ранний установленный признак этого заболевания [7]. На данный момент идентифицированы четыре ос-

новных ААТ к β -клеткам ПЖ, которые достоверно могут предсказывать ИЗСД [6; 16-21]. Каждое из этих ААТ различается по аффинности и эпигенетической специфичности, и эти вариации связаны с различными рисками развития СД 1 типа [22]. Положительный результат по любому из этих серологических маркеров обеспечивает диагностику СД 1 типа в детском и подростковом возрасте еще до начала классической клинической картины [16]. Наличие нескольких ААТ значительно увеличивает вероятность развития СД 1 типа, известно, что 70% больных детей СД 1 типа имеют три или четыре специфических ААТ к β -клеткам ПЖ (клиническая стадия) [15; 20], в то время, как только 10% детей с ИЗСД имеют только одно ААТ (клиническая стадия) [23]. Доказано, что прогрессирование до клинической стадии СД 1 типа у детей с одним ААТ составляет около 10% через 10 лет от начала обнаружения ААТ, а частота развития клинического ИЗСД после обнаружения двух или более ААТ составляет 11% на каждый последующий год жизни ребенка и > 70% в последующие 10 лет [24]. Показано, что ААТ к IAA и к GAD у детей чаще обнаруживаются как первые предвестники ИЗСД [15]. Однако затем их уровень может снижаться (в 25% и 10% случаев, соответственно) в начале клинической картины заболевания. С другой стороны, известно, что только у небольшой части детей обнаруживаются ААТ к IA-2A или к ZnT8A в качестве первых ААТ, однако, их содержание увеличивается уже на клинической стадии СД 1 типа [25].

Клинические стадии СД 1 типа

После того, как начальное поражение β -клеток ПЖ установлено (то есть выявлены первые ААТ к β -клеткам ПЖ), прогрессирование клинического течения СД 1 типа можно разделить на три стадии [26]. Последовательность событий от бессимптомной стадии до дисгликемии (клиническая стадия) и затем до явных клинических проявлений ИЗСД предсказуема, но продолжительность каждой фазы может широко варьироваться как у детей, так и у подростков [7].

Стадия 1: бессимптомное течение с нормогликемией.

На стадии 1 обнаруживаются два или более островковых ААТ, связанные с СД 1 типа, однако у детей еще наблюдается нормогликемия и нет никаких клинических проявлений заболевания [26]. Показано, что пиковая частота появления первых островковых ААТ приходилась на возраст 9–24 месяцев для ААТ к IAA и около 36 месяцев для ААТ к GAD. ААТ к IA-2A и ZnT8A редко появляются в качестве начальных ААТ при СД 1 типа и, как правило, выявляются позже уже на клинической стадии [7]. Продолжительность 1 стадии ИЗСД может варьироваться от нескольких

месяцев до десятилетий [7]. Интересно, что подростковый возраст (от 14 лет), более медленное прогрессирование от единичных к множественным ААТ к β -клеткам ПЖ, могут предсказывать отсроченное клиническое начало СД 1 типа в педиатрической практике [27; 28]. С другой стороны, по данным клинических исследований дети с положительными ААТ к IA-2A и/или к ZnT8A склонны быстрее прогрессировать до клинических проявлений СД диабета 1 типа, чем дети без этих ААТ [29].

Стадия 2: предсимптомное течение с дисгликемией.

Как только функциональное количество β -клеток значительно снижается, уровень глюкозы в крови в организме больного ребенка начинает отклоняться (то есть уже начинают выявляться нарушения толерантности к глюкозе), таким образом, ребенок вступает во вторую стадию ИЗСД, которую часто называют «манифестной» [7]. Однако на этом этапе никаких клинических проявлений еще не наблюдается [7]. На этой стадии определяются уже два или более ААТ к β -клеткам ПЖ [26]. Известно, что пятилетний риск манифеста-

ции СД 1 типа на этой стадии составляет примерно 75%, а риск развития СД в течение всей жизни приближается к 100% [30]. Также на этой стадии выявляются изменения в секреции инсулина и С пептида [31]. У детей на этой стадии наблюдается длительное постепенное ухудшение метаболизма глюкозы с сохранением функции β -клеток, по крайней мере, за 6 месяцев до возникновения клинической картины СД 1 типа [32].

Стадия 3: симптоматическое течение с дисгликемией

Стадия 3 представляет собой проявление типичных клинических симптомов и признаков СД, которые могут включать: полиурию, полидипсию, потерю веса, утомляемость, диабетический кетоацидоз и другие [7]. Как правило, клинические проявления появляются, если деструкция β -клеток достигает не менее 90% [6]. Известно, что чем старше ребенок, тем больше он имеет β -клеток, поэтому у маленьких детей, потеря 40% β -клеток может быть уже достаточной, чтобы вызвать симптоматику СД 1 типа [33]. Показано, что на 3 стадии могут одновременно выявляться уже все 4 специфических ААТ к β -клеткам ПЖ [7].

Таблица № 1

Наличие ААТ в зависимости от клинической стадии течения СД 1 типа в детском и подростковом возрасте

Клиническая стадия течения СД 1-го типа в детском возрасте	Стадия 1: бессимптомное течение с нормогликемией	Стадия 2: предсимптомное течение с дисгликемией	Стадия 3: симптоматическое течение с дисгликемией
Наличие аутоантител	Появление двух или более ААТ к β -клеткам ПЖ	Появление двух или более ААТ к β -клеткам ПЖ	Появление всех 4-х специфических ААТ к β -клеткам ПЖ

Новые биомаркеры для раннего прогнозирования СД 1 типа в детском возрасте

Современные технологии открывают новые возможности для обнаружения биомаркеров, которые могут предсказать поражение β -клеток ПЖ, и соответственно, СД 1 типа (к ним относятся методики транскриптомики, протеомики, метаболомики и секвенирования ДНК) [7]. Помимо биомаркеров для прогнозирования самого ИЗСД, сегодня также исследуются предикторы ангиопатических и невропатических осложнений ИЗСД [34].

Транскриптомика (изучение паттернов экспрессии генов) показала многообещающие результаты для выявления риска положительных ААТ у детей [35]. Сообщалось, что провоспалительная сигнатура экспрессии генов присутствует как у детей с недавно диагностируемым СД 1 типа, так и у детей из группы высокого риска, которые позже прогрессируют до ИЗСД [7]. Эти исследования указывают на нарушение регуляции врожденной иммунной системы, имеющее потен-

циал в качестве раннего предиктора адаптивного разрушения β -клеток ПЖ [7]. Протеомные исследования также показали, что СД 1 типа характеризуется паттернами иммунной дисрегуляции [36]. Метаболические методы показали, что дети, у которых развивается СД, имеют разные уровни определенных липидов по сравнению с детьми, не страдающими СД [37]. Есть свидетельства того, что эти различия существуют уже в утробе матери, показано, что измененное содержание липидов в пуповине может отражать патологическую беременность и повышенную вероятность развития СД 1 типа в более раннем возрасте [38].

Также у детей с ИЗСД было обнаружено увеличение IgG ААТ к инсулиновым рецепторам при декомпенсации заболевания [39]. Не исключено, что увеличение ААТ к инсулиновым рецепторам с одной стороны отражает компенсаторную (адаптивную) реакцию в ответ на нарастающую инсулиновую недостаточность [39]. Но с другой стороны, выработка ААТ зачастую оказывает

блокирующее влияние на рецепторы, усиливая аутоиммунные механизмы СД [40]. Следовательно, изучение более нового спектра ААТ может быть достаточно перспективным при диагностике и прогнозировании ИЗСД в детском возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиций нарушения иммунитета, СД 1 типа в педиатрической практике представляет собой поэтапный процесс, который начинается с обнаружения двух или более ААТ на фоне нормогликемии (стадия 1) и постепенно прогрессируя с различной скоростью до второй, «манифестной» стадии с проявлениями дисгликемии (два или более специфических ААТ), завершается классической клинической стадией с параллельным обнаружением до четырёх специфических ААТ к β -клеткам ПЖ. Таким образом, время начала клинической стадии ИЗСД можно предсказать на основе биомаркеров (ААТ к β -клеткам ПЖ) [26]. С одной стороны, более ранняя диагностика СД у детей и подростков на основе ААТ к β -клеткам ПЖ, позволяет выявить предрасположенность к возникновению данной патологии уже на ранних стадиях заболевания. С другой стороны, выявление ААТ во время бессимптомного течения СД 1 типа позволяет улучшить качество оказания медицинской помощи на этапе клинических проявлений, а именно: адекватный контроль за метаболическими показателями, уменьшение количества эпизодов гипогликемии, а в долгосрочной перспективе может улучшить как лечение ИЗСД, так и отсрочить развитие долгосрочных осложнений [26]. В настоящее время разрабатываются новые методики для обнаружения высокоспецифичных ААТ, способных как можно раньше продемонстрировать поражение β -клеток ПЖ [26]. Кроме того, интенсивное лечение СД, начатое как можно раньше (уже на стадии бессимптомного течения), минимизирует развитие осложнений, снижает летальность, и улучшает долгосрочные результаты [26].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interest to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. Predieri B., Bruzzi P., Bigi E., Ciancia S., Madoe S.F., Lucaccioni L., Iughetti L. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2937. doi:10.3390/ijms21082937.
2. Patterson C. C., Karuranga S., Salpea P., Saeedi P., Dahlquist G., Soltesz G., Ogle G. D. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes

Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019(a);157:107842. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842.

3. Patterson C. C., Harjutsalo V., Rosenbauer J., Neu A., Cinek O., Skrivarhaug T., Rami-Merhar B., Soltesz G., Svensson J. et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: A multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019(b);62:408–417. doi: 10.1007/s00125-018-4763-3.

4. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med.* 2006;23:857–866. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.

5. Pihoker C., Gilliam I., Hampe C., Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes.* 2005;54:S52–61. doi:10.2337/diabetes.54.suppl_2.s52.

6. Pulungan A. Increasing incidence of DM type 1 in Indonesia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(S1): O12. doi:10.1186/1687-9856-2013-S1-O12

7. Regnell S. E., Lernmark A. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(8):1370–1381. doi:10.1007/s00125-017-4308-1.

8. Vehik K., Lynch K. F., Wong M. C., Tian X., Ross M. C., Gibbs R. A., Ajami N. J., Petrosino J. F., Rewers M., Toppari J. TEDDY Study Group. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med.* 2019;25:1865–1872. doi:10.1038/s41591-019-0667-0.

9. Gungör D., Nadaud P., LaPergola C. C., Dreibelbis C., Wong Y.P., Terry N., Abrams S.A., Beker L., Jacobovits T., Järvinen K.M. et al. Infant milk-feeding practices and diabetes outcomes in offspring: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:817S–837S. doi:10.1093/ajcn/nqy311.

10. Ferrara C. T., Geyer S. M., Liu Y.F., Evans-Molina C., Libman I.M., Besser R., Becker D. J., Rodriguez H., Moran A., Gitelman S.E. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Excess BMI in childhood: A modifiable risk factor for type 1 diabetes development? *Diabetes Care.* 2017;40:698–701. doi:10.2337/dc16-2331.

11. Knip M., Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:154–167. doi:10.1038/nrendo.2015.218.

12. Paschou S. A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect.* 2018;7:R38–46. doi: 10.1530/EC-17-0347.

13. Campbell-Thompson M., Fu A., Kaddis J. S., Wasserfall C., Schatz D. A., Pugliese A., Atkinson M. A. Insulinitis and β -cell mass in the natural history

- of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:719–731. doi: 10.2337/db15-0779.
14. Richardson S.J., Rodriguez-Calvo T., Gerling I. C., Mathews C. E., Kaddis J. S., Russell M.A., Zeissler M., Leete P., Krogvold L., Dahl-Jørgensen K. et al. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: A defining feature in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59:2448–2458. doi: 10.1007/s00125-016-4067-4.
 15. Yi L., Swensen A. C., Qian W. J. Serum biomarkers for diagnosis and prediction of type 1 diabetes. *Transl Res*. 2018;201:13-25. doi: 10.1016/j.trsl.2018.07.009.
 16. Mayer-Davis E. J., Kahkoska A. R., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Gong C.X. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27): 7–19. doi: 10.1111/pedi.12773.
 17. Skyler J. S., Bakris G. L., Bonifacio E., Darsow T., Eckel R. H., Groop L. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66:241–55. doi: 10.2337/db16-0806
 18. Atkinson M. A., Eisenbarth G. S., Michels A. W. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
 19. Watkins R. A., Evans-Molina C., Blum J. S., Dimeglio L. A. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: A systematic review. *Transl Res*. 2014;164:110–121. doi:10.1016/j.trsl.2014.02.004.
 20. Wenzlau J.M., Hutton J.C. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(5):608-15. doi: 10.1007/s11892-013-0405-9.
 21. Couper J. J., Haller M. J., Ziegler A. G., Knip M., Ludvigsson J., Craig M. E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):18–25. doi: 10.1111/pedi.12188.
 22. Achenbach P., Koczwara K., Knopff A., Naserke H., Ziegler A. G., Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2004;114:589–97. doi:10.1172/JCI21307.
 23. Andersson C., Kolmodin M., Ivarsson S.A., Carlsson A., Forsander G., Lindblad B., Ludvigsson J., Kockum I., Marcus C., Samuelsson U., Ortqvist E. et al. Islet cell antibodies (ICA) identify autoimmunity in children with new onset diabetes mellitus negative for other islet cell antibodies. *Pediatr Diabetes*. 2013;15:336–344. doi: 10.1111/pedi.12093.
 24. Bingley P. J. Clinical Applications of Diabetes Antibody Testing. *J Clin Endocr Metab*. 2010;95:25–33. doi:10.1210/jc.2009-1365.
 25. Calderon B., Sacks D. B. Islet autoantibodies and type 1 diabetes: does the evidence support screening? *Clin Chem*. 2014;60:438–40. doi:10.1373/clinchem.2013.212381.
 26. Insel R. A., Dunne J. L., Atkinson M. A.. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38:1964–1974. doi:10.2337/dc15-1419.
 27. Steck A. K., Johnson K. J., Barriga D., Miao D., Yu L., Hutton J. C., Eisenbarth G. S., Rewers M. J. Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetes Care*. 2011;34:1397–1399. doi: 10.2337/dc10-2088.
 28. Endesfelder D., Hagen M., Winkler C., Haupt F., Zillmer S., Knopff A., Bonifacio E., Ziegler A. G., Castell W. Z., Achenbach P. A novel approach for the analysis of longitudinal profiles reveals delayed progression to type 1 diabetes in a subgroup of multiple-islet-autoantibody-positive children. *Diabetologia*. 2016;59:2172–2180. doi: 10.1007/s00125-016-4050-0.
 29. Gorus F. K., Balti E.V., Vermeulen I., Demeester S., Van Dalem A., Costa O., Dorchy H., Tenoutasse S., Mouraux T., De Block C. Screening for insulinoma antigen 2 and zinc transporter 8 autoantibodies: a cost-effective and age-independent strategy to identify rapid progressors to clinical onset among relatives of type 1 diabetic patients. *Clin Exp Immunol*. 2013;171:82–90. doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04675.x.
 30. Krischer J. P. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. *Diabetologia*. 2013;56:1919–1924. doi:10.1007/s00125-013-2960-7.
 31. Sosenko J. M., Skyler J. S., Herold K. C., Palmer J. P. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group The metabolic progression to type 1 diabetes as indicated by serial oral glucose tolerance testing in the diabetes prevention trial-type 1. *Diabetes*. 2012;61:1331–1337. doi: 10.2337/db11-1660.
 32. Sosenko J. M., Palmer J. P., Greenbaum C. J., Mahon J., Cowie C., Krischer J. P., Chase H. P., White N. H., Buckingham B., Herold K. C. Patterns of metabolic progression to type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care*. 2006;29:643–649. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1006.
 33. Klinke D. J. II. Extent of beta cell destruction is important but insufficient to predict the onset of

- type 1 diabetes mellitus. PLoS One. 2008;3:e1374. doi: 10.1371/journal.pone.0001374.
34. Bjornstad P., Maahs D. M. Diabetes complications in childhood diabetes-new biomarkers and technologies. *Curr Pediatr Rep.* 2015;3:177–186. doi: 10.1007/s40124-015-0081-0.
 35. Jin Y., Sharma A., Bai S., Davis C., Liu H., Hopkins D., Barriga K., Rewers M., She J.X. Risk of type 1 diabetes progression in islet autoantibody-positive children can be further stratified using expression patterns of multiple genes implicated in peripheral blood lymphocyte activation and function. *Diabetes.* 2014;63:2506–2515. doi: 10.2337/db13-1716.
 36. Zhang Q., Fillmore T. L., Schepmoes A. A., Clauss T. R.W., Gritsenko M. A., Mueller P. W., Rewers M., Atkinson M. A., Smith R. D., Metzger T. O. Serum proteomics reveals systemic dysregulation of innate immunity in type 1 diabetes. *J Exp Med.* 2013;210:191–203. doi: 10.1084/jem.20111843.
 37. Oresic M., Simell S., Sysi-Aho M., Näntö-Salonen K., Seppänen-Laakso T., Parikka V., Katajamaa M., Hekkala A., Mattila I., Keskinen P. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med.* 2008;205:2975–2984. doi: 10.1084/jem.20081800.
 38. La Torre D., Seppänen-Laakso T., Larsson H. E., Hyötyläinen T., Ivarsson S.A., Lernmark A., Oresic M. Decreased cord-blood phospholipids in young age-at-onset type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013;62:3951–3956. doi: 10.2337/db13-0215.
 39. Батурин В. А., Быков Ю. В., Мамцева Г. И., Углова Т. А. Сравнительный анализ уровней антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии заболевания. Сравнительный анализ уровней антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии заболевания. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;1:80-82. doi: 14300/mnnc.2016.11004.
 40. Полетаев А. Б. Антитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры – предвестники сахарного диабета 2-го типа. *Всероссийский междисциплинарный журнал. TERRA MEDICA.* 2013;1:22–26.
- REFERENCE
1. Predieri B., Bruzzi P., Bigi E., Ciancia S., Madoe S.F., Lucaccioni L., Iughetti L. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2937. doi:10.3390/ijms21082937.
 2. Patterson C. C., Karuranga S., Salpea P., Saeedi P., Dahlquist G., Soltesz G., Ogle G. D. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019(a);157:107842. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842.
 3. Patterson C. C., Harjutsalo V., Rosenbauer J., Neu A., Cinek O., Skrivarhaug T., Rami-Merhar B., Soltesz G., Svensson J. et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: A multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019(b);62:408–417. doi: 10.1007/s00125-018-4763-3.
 4. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med.* 2006;23:857–866. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.
 5. Pihoker C., Gilliam I., Hampe C., Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes.* 2005;54:S52–61. doi:10.2337/diabetes.54.suppl_2.s52.
 6. Pulungan A. Increasing incidence of DM type 1 in Indonesia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(S1): O12. doi:10.1186/1687-9856-2013-S1-O12
 7. Regnell S. E., Lernmark A. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(8):1370-1381. doi:10.1007/s00125-017-4308-1.
 8. Vehik K., Lynch K. F., Wong M. C., Tian X., Ross M. C., Gibbs R. A., Ajami N. J., Petrosino J. F., Rewers M., Toppaari J. TEDDY Study Group. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med.* 2019;25:1865–1872. doi:10.1038/s41591-019-0667-0.
 9. Gungör D., Nadaud P., LaPergola C. C., Dreibelbis C., Wong Y.P., Terry N., Abrams S.A., Beker L., Jacobovits T., Järvinen K.M. et al. Infant milk-feeding practices and diabetes outcomes in offspring: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:817S–837S. doi:10.1093/ajcn/nqy311.
 10. Ferrara C. T., Geyer S. M., Liu Y.F., Evans-Molina C., Libman I.M., Besser R., Becker D. J., Rodriguez H., Moran A., Gitelman S.E. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Excess BMI in childhood: A modifiable risk factor for type 1 diabetes development? *Diabetes Care.* 2017;40:698–701. doi:10.2337/dc16-2331.
 11. Knip M., Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:154–167. doi:10.1038/nrendo.2015.218.
 12. Paschou S. A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect.* 2018;7:R38–46. doi: 10.1530/EC-17-0347.
 13. Campbell-Thompson M., Fu A., Kaddis J. S., Wasserfall C., Schatz D. A., Pugliese A., Atkinson M. A. Insulinitis and β -cell mass in the natural history

- of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:719–731. doi: 10.2337/db15-0779.
14. Richardson S.J., Rodriguez-Calvo T., Gerling I. C., Mathews C. E., Kaddis J. S., Russell M.A., Zeissler M., Leete P., Krogvold L., Dahl-Jørgensen K. et al. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: A defining feature in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59:2448–2458. doi: 10.1007/s00125-016-4067-4.
15. Yi L., Swensen A. C., Qian W. J. Serum biomarkers for diagnosis and prediction of type 1 diabetes. *Transl Res*. 2018;201:13-25. doi: 10.1016/j.trsl.2018.07.009.
16. Mayer-Davis E. J., Kahkoska A. R., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Gong C.X. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27): 7–19. doi: 10.1111/pedi.12773.
17. Skyler J. S., Bakris G. L., Bonifacio E., Darsow T., Eckel R. H., Groop L. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66:241–55. doi: 10.2337/db16-0806
18. Atkinson M. A., Eisenbarth G. S., Michels A. W. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
19. Watkins R. A., Evans-Molina C., Blum J. S., Dimeglio L. A. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: A systematic review. *Transl Res*. 2014;164:110–121. doi: 10.1016/j.trsl.2014.02.004.
20. Wenzlau J.M., Hutton J.C. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(5):608-15. doi: 10.1007/s11892-013-0405-9.
21. Couper J. J., Haller M. J., Ziegler A. G., Knip M., Ludvigsson J., Craig M. E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):18–25. doi: 10.1111/pedi.12188.
22. Achenbach P., Koczwara K., Knopff A., Naserke H., Ziegler A. G., Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2004;114:589–97. doi: 10.1172/JCI21307.
23. Andersson C., Kolmodin M., Ivarsson S.A., Carlsson A., Forsander G., Lindblad B., Ludvigsson J., Kockum I., Marcus C., Samuelsson U., Orqvist E. et al. Islet cell antibodies (ICA) identify autoimmunity in children with new onset diabetes mellitus negative for other islet cell antibodies. *Pediatr Diabetes*. 2013;15:336–344. doi: 10.1111/pedi.12093.
24. Bingley P. J. Clinical Applications of Diabetes Antibody Testing. *J Clin Endocr Metab*. 2010;95:25–33. doi: 10.1210/jc.2009-1365.
25. Calderon B., Sacks D. B. Islet autoantibodies and type 1 diabetes: does the evidence support screening? *Clin Chem*. 2014;60:438–40. doi: 10.1373/clinchem.2013.212381.
26. Insel R. A., Dunne J. L., Atkinson M. A.. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38:1964–1974. doi: 10.2337/dc15-1419.
27. Steck A. K., Johnson K. J., Barriga D., Miao D., Yu L., Hutton J. C., Eisenbarth G. S., Rewers M. J. Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetes Care*. 2011;34:1397–1399. doi: 10.2337/dc10-2088.
28. Endesfelder D., Hagen M., Winkler C., Haupt F., Zillmer S., Knopff A., Bonifacio E., Ziegler A. G., Castell W. Z., Achenbach P. A novel approach for the analysis of longitudinal profiles reveals delayed progression to type 1 diabetes in a subgroup of multiple-islet-autoantibody-positive children. *Diabetologia*. 2016;59:2172–2180. doi: 10.1007/s00125-016-4050-0.
29. Gorus F. K., Balti E.V., Vermeulen I., Demeester S., Van Dalem A., Costa O., Dorchy H., Tenoutasse S., Mouraux T., De Block C. Screening for insulinoma antigen 2 and zinc transporter 8 autoantibodies: a cost-effective and age-independent strategy to identify rapid progressors to clinical onset among relatives of type 1 diabetic patients. *Clin Exp Immunol*. 2013;171:82–90. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04675.x.
30. Krischer J. P. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. *Diabetologia*. 2013;56:1919–1924. doi: 10.1007/s00125-013-2960-7.
31. Sosenko J. M., Skyler J. S., Herold K. C., Palmer J. P. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group The metabolic progression to type 1 diabetes as indicated by serial oral glucose tolerance testing in the diabetes prevention trial-type 1. *Diabetes*. 2012;61:1331–1337. doi: 10.2337/db11-1660.
32. Sosenko J. M., Palmer J. P., Greenbaum C. J., Mahon J., Cowie C., Krischer J. P., Chase H. P., White N. H., Buckingham B., Herold K. C. Patterns of metabolic progression to type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care*. 2006;29:643–649. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1006.
33. Klinker D. J. II. Extent of beta cell destruction is important but insufficient to predict the onset of type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2008;3:e1374. doi: 10.1371/journal.pone.0001374.
34. Bjornstad P., Maahs D. M. Diabetes complications in childhood diabetes-new biomarkers

- and technologies. *Curr Pediatr Rep.* 2015;3:177–186. doi: 10.1007/s40124-015-0081-0.
35. Jin Y., Sharma A., Bai S., Davis C., Liu H., Hopkins D., Barriga K., Rewers M., She J.X. Risk of type 1 diabetes progression in islet autoantibody-positive children can be further stratified using expression patterns of multiple genes implicated in peripheral blood lymphocyte activation and function. *Diabetes.* 2014;63:2506–2515. doi: 10.2337/db13-1716.
36. Zhang Q., Fillmore T. L., Schepmoes A. A., Clauss T. R. W., Gritsenko M. A., Mueller P. W., Rewers M., Atkinson M. A., Smith R. D., Metzger T. O. Serum proteomics reveals systemic dysregulation of innate immunity in type 1 diabetes. *J Exp Med.* 2013;210:191–203. doi: 10.1084/jem.20111843.
37. Oresic M., Simell S., Sysi-Aho M., Näntö-Salonen K., Seppänen-Laakso T., Parikka V., Katajamaa M., Hekkala A., Mattila I., Keskinen P. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med.* 2008;205:2975–2984. doi: 10.1084/jem.20081800.
38. La Torre D., Seppänen-Laakso T., Larsson H. E., Hyötyläinen T., Ivarsson S.A., Lernmark A., Oresic M. Decreased cord-blood phospholipids in young age-at-onset type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013;62:3951–3956. doi: 10.2337/db13-0215.
39. Baturin V. A., Bykov YU. V., Mamceva G. I., Uglova T. A. Comparative analysis of antibodies to insulin receptors for children with type I insulin-dependant diabetes subject to the illness stage. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza.* 2016;1:80-82. (In Russ.). doi: 14300/mnnc.2016.11004.
40. Poletaev A. B. Insulin receptor antibodies as biomarkers are predictors of type 2 diabetes. *Vserossijskij mezhdisciplinarnyj zhurnal. TERRA MEDICA.* 2013;1:22–26. (In Russ.).