

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
для последипломного образования врачей

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal
for post-graduate education of doctors

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU

16+

Том 19, №6. 2021





«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» Том 19, № 6. 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
ИЗДАЕТСЯ С 2003 г. СКВОЗНОЙ НОМЕР ВЫПУСКА — 141

Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

За 2019 год импакт фактор журнала «Практическая медицина» – 0, 521.

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6

Учредитель:

Медицинский издательский дом
ООО «Практика» 420012, РТ, г. Казань,
ул. Шапова, 26, офис 219 «Д», а/я 142
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

Издатель:

Медицинский издательский дом «Практика»

ПРАКТИКА
медицинский издательский дом

Член Ассоциации научных редакторов и издателей — АНРИ



Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Шапова, 26,
офис 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfv.ru, www.pmarhive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-76869 от 01.10.2019 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757(print)
ISSN 2307-3217(online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Пресса России»
Агентства «Книга-Сервис» 37140



Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д. 14
Подписано в печать: 03.12.2021
Дата выхода: 09.12.2021
Свободная цена

Тираж 3 000 экз.

Главный редактор:

Мальцев Станислав Викторович — Засл. деятель науки РФ и РТ, член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Редакционная коллегия:

Р.А. Абдулхаков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
А.А. Визель, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Д.М. Красильников, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.И. Мальцева, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Д. Менделевич, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Н. Ослопов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.А. Поздеева, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
А.О. Поздняк, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Ф.А. Хабиров, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Редакционный совет:

А.Ю. Анисимов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
И.Ф. Ахтямов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.А. Балыкова, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Саранск, Россия)
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Н.В. Болотова, д.м.н., проф. (Саратов, Россия)
Н.А. Бохан, акад. РАН, д.м.н., проф. (Томск, Россия)
А.С. Галевич, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.И. Герасимова, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
П.В. Глыбочко, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ю.В. Горбунов, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия)
С.А. Дворянский, д.м.н., проф. (Киров, Россия)
В.М. Делягин, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
А.В. Жестков, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
В.Н. Красножен, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.Н. Крюков, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
С.А. Карпищенко, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Г.П. Котельников, акад. РАН, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
В.И. Купаев, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
И.В. Мадянов, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
Э.Р. Мулдашев, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
А.Д. Макацария, член. корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
И.С. Малков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
М.К. Михайлов, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Ф. Прусаков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
А.И. Сафина, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.В. Скрипченко, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
В.М. Тимербулатов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
В.Х. Фазылов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Р.Ш. Хасанов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Р.С. Фасихов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Е.Г. Шарабрин, д.м.н., проф. (Нижний Новгород, Россия)
Р.И. Аминов, с.н.с. д.м.н. (Копенгаген, Дания)
Андерс Бредберг, д.н., (Мальме, Швеция)
Кямал Мудафа оглы Гаджиев, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Афави Зайд, д.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)
Г.С. Кожакматова, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)
Карлос Лифшиц, д.м.н. (Буэнос-Айрес, Аргентина; Бэйлор, США)
В.Г. Майданик, академик НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Н.А. Мартусевич, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь)
С.Н. Наврузов, д.м.н., проф. (Ташкент, Республика Узбекистан)
В.А. Насыров, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)
Г.С. Рачкаускас, д.м.н., проф. (Луганск, ЛНР)
Н.Е. Ревенко, д.м.н., проф. (Кишинев, Республика Молдова)
И.И. Соломатин, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)



«PRACTICAL MEDICINE» Vol. 19, № 6. 2021

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL JOURNAL FOR POST-GRADUATE EDUCATION OF DOCTORS

PUBLISHED SINCE 2003

CONTINUOUS ISSUE — 141

The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences

In 2019 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0,521.

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6

Founder:

LLC «Praktika»
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,
office 219 «D», p/o box 142
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

Publisher:

Medical publishing house «Praktika»



Member of Association of scientific
editors and publishers — ASEP



Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,
office 219 «D», p/o box 142
tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru, www.pmarhive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and-prophylactic establishments by address delivery and a subscription. All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757(print)
ISSN 2307-3217(online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ №ФС77- 76869 01.10.2019 y. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

SUBSCRIPTION INDEX:

37140 in the catalogue «Pressa Rossii»
of Kniga-Service Agency



Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan,
Russian Federation
Passed for printing: 3 December 2021
Date of issue: 9 December 2021
Free price

Editor-in-chief:

Stanislav V. Maltsev — Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, correspondent member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, MD, Professor of the Department of Pediatrics Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G. N. Speranskiy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Editorial Board:

R.A. Abdulkhakov, MD, Professor (Kazan, Russia)
A.A. Vazel', MD, Professor (Kazan, Russia)
D.M. Krasilnikov, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.I. Maltseva, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.D. Mendelevich, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.N. Oslopov, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.A. Pozdeeva, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
A.O. Pozdnyak, MD, Professor (Kazan, Russia)
F.A. Khabirov, MD, Professor (Kazan, Russia)

Editorial Council:

A.Yu. Anisimov, MD, Professor (Kazan, Russia)
I.F. Akhtyamov, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.A. Balykova, correspondent member of Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saransk, Russia)
N.F. Beresten', MD, Professor (Moscow, Russia)
N.V. Bolotova, MD, Professor (Saratov, Russia)
N.A. Bokhan, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Tomsk, Russia)
A.S. Galyavich, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.I. Gerasimova, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
P.V. Glybochko, MD, Professor (Moscow, Russia)
Yu.V. Gorbunov, MD, Professor (Izhevsk, Russia)
S.A. Dvoryanskiy, MD, Professor (Kirov, Russia)
V.M. Delyagin, MD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Zhesikov, MD, Professor (Samara, Russia)
V.N. Krasnozhen, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.N. Kruykov, MD, Professor (Samara, Russia)
S.A. Karpishchenko, MD, Professor (Saint Petersburg)
G.P. Kotelnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Samara, Russia)
V.I. Kupayev, MD, Professor (Samara, Russia)
I.V. Madyanov, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
E.R. Muldashev, MD, Professor (Ufa, Russia)
A.D. Makatsaria, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
I.S. Malkov, MD, Professor (Kazan, Russia)
M.K. Mikhailov, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.F. Prusakov, MD, Professor (Kazan, Russia)
A.I. Safina, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.V. Skripchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
V.M. Timerbulatov, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ufa, Russia)
V.Kh. Fazylov, MD, Professor (Kazan, Russia)
R.Sh. Khasanov, corresponding member of the RAS, MD, Professor (Kazan, Russia)
R.S. Fassakhov, MD, Professor (Kazan, Russia)
E.G. Sharabrin, MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)
R.I. Aminov, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)
Anders Bredberg, doctor of medicine (Malmö, Sweden)
Yamal Mudafa ogly Gadzhiyev, MD, Professor (Baku, Azerbaijan)
Afawi Zaid, Doctor of medicine, Professor (Tel-Aviv, Israel)
G.S. Kozhakmatova, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
Carlos Lifschitz, Doctor of Medicine (Buenos Aires, Argentina; Baylor, USA)
V.G. Maydannik, Academician of the National Academy of medical Sciences of Ukraine, MD, Professor (Kiev, Ukraine)
N.A. Martusevich, Ph.D., Associate Professor (Minsk, Belarus)
S.N. Navruzov, MD, Professor (Tashkent, Uzbekistan Republic)
V.A. Nasyrov, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
G.S. Rachkauskas, MD, Professor (Lugansk, Lugansk People's Republic)
N.E. Revenko, MD, Professor (Kishinev, Republic of Moldova)
Igor Solomatin, MD, Professor (Riga, Latvia)

**«ПРАКТИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНА»**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

**«PRACTICAL
MEDICINE»**

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL JOURNAL
FOR POST-GRADUATE EDUCATION OF DOCTORS

**Научно-практический журнал «Практическая медицина»
для последипломного образования врачей**

Принимает на рассмотрение неопубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствует отраслям науки и группам специальностей научных работников, определенных распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р на основании рекомендаций Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России (далее – ВАК) с учетом заключений профильных экспертных советов ВАК.

Согласно данного распоряжения журнал "Практическая медицина", входящий 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 (далее – Перечень), по группам научных специальностей, считаются включенными в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 14.01.01 — Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.02 — Эндокринология (медицинские науки),
- 14.01.04 — Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 — Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.06 — Психиатрия (медицинские науки),
- 14.01.08 — Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 — Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.11 — Нервные болезни (медицинские науки),
- 14.01.25 — Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

Журнал осуществляет научное рецензирование (одностороннее или двустороннее анонимное («слепое»)) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

**Scientific-practical Journal «Practical Medicine»
for post-graduate education of doctors**

The Journal accepts for review and publication the unpublished scientific articles and debatable scientific materials of Candidates and Doctors of Sciences, lecturers, post-graduate students and students of senior grades (in co-authorship).

The names and content of the Journal rubrics correspond to branches of science and groups of specialties of academic staff, defined by the Order of the Russian Ministry of Education and Science of 28 December 2018 No. 90-r based on recommendations of Higher Attestation Commission under the Russian Ministry of Education and Science (further – HAT) taking into account the conclusions of profile HAT expert councils.

According to the said Order, the "Prakticheskaya Meditsina" (Practical Medicine) Journal, is considered to be included into the List of reviewed academic editions, in which the main scientific results of PhD and doctoral dissertations must be published (further – the List) by groups of academic specialties, in the following academic specialties and corresponding branches of science:

- 14.01.01 — Obstetrics and Gynecology (medical sciences),
- 14.01.02 — Endocrinology (medical sciences),
- 14.01.04 — Internal diseases (medical sciences),
- 14.01.05 — Cardiology (medical sciences),
- 14.01.06 — Psychiatry (medical sciences),
- 14.01.08 — Pediatrics (medical sciences),
- 14.01.09 — Infectious diseases (medical sciences),
- 14.01.11 — Nervous diseases (medical sciences),
- 14.01.25 — Pulmonology (medical sciences),
- 14.01.28 — Gastroenterology (medical sciences)

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation.

All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years.

The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ф.В. ВАЛЕЕВА, Д.М. КРАСИЛЬНИКОВ, Л.Т. БАРЕЕВА, А. В. ШАКУЛО Осложнения тиреостатической терапии при болезни Грейвса	6
Е.В. ХАЗОВА, Р.В. ВАЛИАХМЕТОВ, О.В. БУЛАШОВА, М.И. МАЛКОВА Нарушения ритма сердца при новой коронавирусной инфекции (COVID – 19)	10
В.Н. ОСЛОПОВ, А.А. ВАФИНА, А.В. КУЩЕВА, Е.В. ХАЗОВА, Ю.В. ОСЛОПОВА Маловесные дети и нарушения сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых.....	14
Е.В. ХАЗОВА, О.В. БУЛАШОВА Значение определения адренореактивности организма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	20
В.М. ГАНУЗИН Влияние психотравмирующих факторов в детском и подростковом возрасте на их жизненную парадигму	26
Г.Ш. МАНСУРОВА, С.В. МАЛЬЦЕВ, Д.М. МАНСУРОВА Влияние питания на состояние костной системы у детей.....	32
Г.А. МАКОВЕЦКАЯ, Л.И. МАЗУР, М.В. КУРШИНА, С.А. ПЫРКОВА, С.Н. РЕШЕТОВА Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей - актуальная проблема педиатрии.....	38
В.Н. ОСЛОПОВ, А.В. КУЩЕВА, К.С. ТОМАШ, Ю.В. ОСЛОПОВА Необходимо ли избавиться от эпонимов врачей-нацистов?	43

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.М. ГАЗИЗЯНОВА, О.В. БУЛАШОВА Хроническая сердечная недостаточность в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких у лиц пожилого и старческого возраста: клинические параллели.....	52
Е.Н. ИВАНЦОВ, Н.Р. ХАСАНОВ Особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома среди носителей различных полиморфных вариантов генов ангиогенеза	58
Ф.А. ХАБИРОВ, Т.И. ХАЙБУЛЛИН, Е.В. ГРАНАТОВ, Э.Ф. РАХМАТУЛЛИНА, В.А. ШИХОВА, М.А. ЯКУПОВ, А.Р. ХАЙБУЛЛИНА Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний спектра оптиконевромиелита в Республике Татарстан	63
Р.Ф. ХАКИМОВА, Г.М. ЗАЙНЕТДИНОВА, Н.Ш. КУРМАЕВА, О.А. СЕРЕБРЯКОВА Анализ клинических случаев анафилаксии у детей	69
А.Р. ВОЛКОВА, Х.М. ВАХИТОВ, Э.В. КУМИРОВА, А.Г. МАХМУТОВА Особенности предиагностического периода клинических проявлений медуллобластом у детей в Республике Татарстан	73

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.А. АНОХИН, М.Ш. ГАЛИУЛЛИНА, К.Р. САЛАХОВА, А.Д. КИСЛИЦЫНА Случай внутрисемейного заражения COVID-19.....	77
---	----

ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

П.Г. ФИЛИППОВ Тромболитическая терапия отечественным препаратом алтеплаза у пациентов с ишемическим инсультом старше 70 лет	83
Правила оформления статей	87



CONTENT

LITERATURE REVIEWS

F.V. VALEEVA, D.M. KRASIL'NIKOV, L.T. BAREEVA, A.V. SHAKULO Complications of thyrostatic treatment of Graves disease	6
E.V. KHAZOVA, R.V. VALIAKHMETOV, O.V. BULASHOVA, M.I. MALKOVA Cardiac arrhythmias in new coronavirus infection (COVID-19)	10
V.N. OSLOPOV, A.A. VAFINA, A.V. KUSHCHEVA, E.V. KHAZOVA, Yu.V. OSLOPOVA Low birth weight and cardiovascular disorders in children and adults	14
E.V. KHAZOVA, O.V. BULASHOVA Significance of determining the body's adrenergic reactivity in patients with chronic heart failure	20
V.M. GANUZIN The influence of psychotraumatic factors in childhood and adolescence on the life paradigm (review)	26
G.Sh. MANSUROVA, S.V. MALTSEV, D.M. MANSUROVA Influence of nutrition on the bone system in children	32
G.A. MAKOVETSKAYA, L.I. MAZUR, M.V. KURSHINA, S.A. PYRKOVA, S.N. RESHETOVA Congenital anomalies of kidneys and urinary tract in children as an urgent problem in pediatrics	38
V.N. OSLOPOV, A.V. KUSHCHEVA, K.S. TOMASH, Yu.V. OSLOPOVA Is it necessary to get rid of the eponyms of Nazi doctors?	43

ORIGINAL ARTICLES

V.M. GAZIZYANOVA, O.V. BULASHOVA Chronic heart failure associated with chronic obstructive pulmonary disease in elderly and senile patients: clinical parallels	52
E.N. IVANTSOV, N.R. KHASANOV Features of atherosclerotic lesion of coronary arteries in patients with early development of acute coronary syndrome among the carriers of various polymorphic angiogenesis genes	58
F.A. KHABIROV, T.I. KHAIBULLIN, E.V. GRANATOV, E.F. RAHMATULLINA, V.A. SHIKHOVA, M.A. YAKUPOV, A.R. KHAIBULLINA Epidemiological and clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders in the Republic of Tatarstan	63
R.F. KHAKIMOVA, G.M. ZAYNETDINOVA, N.SH. KURMAEVA, O.A. SEREBRYAKOVA Analysis of clinical cases of anaphylaxis in children	69
A.R. VOLKOVA, KH.M. VAKHITOV, E.V. KUMIROVA, A.G. MAKHMUTOVA Features of pre-diagnostic period of medulloblastoma clinical manifestations in children in the Republic of Tatarstan	73

CLINICAL CASE

S.V. KHALIULLINA, V.A. ANOKHIN, M.Sh. GALIULLINA, K.R. SALAKHOVA, A.D. KISLICYNA Intrafamily COVID-19 case	77
--	----

INFORMATION FROM PHARMACEUTICAL COMPANIES

P.G. FILIPPOV Thrombolytic therapy with alteplase in patients over 70 y.o. with an ischemic stroke	83
Rules of formatting the articles	87

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 591.147.1

Ф.В. ВАЛЕЕВА¹, Д.М. КРАСИЛЬНИКОВ^{1,2}, Л.Т. БАРЕЕВА², А.В. ШАКУЛО¹¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Осложнения тиреостатической терапии при болезни Грейвса

Контактная информация:**Валеева Фарида Вадутовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-917-255-55-79, **e-mail:** val-farida@yandex.ru

В последние десятилетия наиболее остро стоят вопросы своевременной диагностики, разработки и внедрения методов профилактики и лечения осложнений, возникающих в связи с непереносимостью лекарственных средств, применяемых для нормализации функции щитовидной железы при тиреотоксикозе. Необходимость решения данных проблем определяется частотой и утяжелением течения заболевания, требующими применения радикальных методов лечения. Настоящий обзор содержит информацию об имеющихся побочных эффектах и осложнениях тиреостатической терапии.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, побочные эффекты тиреостатиков.

(Для цитирования: Валеева Ф.В., Красильников Д.М., Бареева Л.Т., Шакуло А.В. Осложнения тиреостатической терапии при болезни Грейвса. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 6–9)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-6-9

F.V. VALEEVA¹, D.M. KRASIL'NIKOV^{1,2}, L.T. BAREEVA², A.V. SHAKULO¹¹Kazan State Medical University, Kazan²Republic Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

Complications of thyrostatic treatment of Graves disease

Contact details:**Valeeva F.V.** — MD, Professor, Head of the Endocrinology Department**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-255-55-79, **e-mail:** val_farida@mail.ru

In the recent decades the most acute issues are those of the timely diagnostics, development and introduction of prophylactics and treatment methods for complications which are associated with the intolerance of drugs used to normalize the thyroid gland function in thyrotoxicosis. The need to solve these problems is due to the frequency and severity of the disease course, requiring the use of radical treatment methods. This review provides the information about the side effects and complications of thyrostatic therapy.

Key words: Graves disease, thyrotoxicosis, side effects of thyrostatic treatment.

(For citation: Valeeva F.V., Krasil'nikov D.M., Bareeva L.T., Shakulo A.V. Complications of thyrostatic treatment of Graves disease. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 6–9)

Одной из самых сложных задач, возникающей при лечении пациентов с болезнью Грейвса и требующей своего быстрого разрешения, является развитие осложнений тиреостатической терапии [1]. Как известно, не менее чем в 5% наблюдений у пациентов при назначении тиреостатиков возни-

кает клиника их непереносимости, выражающаяся в появлении различных патологических симптомов [2–5]. Исходя из этого, в начале осуществления предполагаемого лечения необходимо провести тщательный анализ показателей исходного клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой



и функциональных проб печени (АЛТ, АСТ, билирубин) [6–9]. У пациентов, которые получают тиреостатическую терапию, при лихорадке, инфекционных заболеваниях, прежде всего ангине, следует контролировать количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу [8, 10–12]. Абсолютным противопоказанием для тиреостатической терапии является количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или повышение трансаминаз в 5 раз и более [8, 13, 14]. Побочные эффекты тиамазола чаще развиваются при приеме больших доз (40 мг/сут.). У пропилтиоурацила (ПТУ) такой зависимости не наблюдается, проявление подобных эффектов возможно при применении умеренных доз. В 50% наблюдений имеется перекрестная негативная реакция между тиамазолом и ПТУ [3, 5, 6]. Аллергические кожные реакции (крапивница, сыпь, зуд), артралгии встречаются примерно у 5% пациентов и чаще всего на первых неделях терапии. В случае их возникновения применяются антигистаминные препараты, при этом тиреостатическую терапию не прекращают. Если побочные эффекты не купируются, то тиреостатик отменяется и пациент направляется на оперативное лечение [4, 6, 8, 13, 15, 16].

Побочные гематологические эффекты тиреостатиков могут варьировать в диапазоне от умеренной лейкопении до агранулоцитоза и апластической анемии. Умеренная лейкопения (общее число лейкоцитов менее $4 \times 10^9/\text{л}$) выявляется у 12% взрослых, принимающих ПТУ. Однако этот феномен часто является транзиторным, не всегда ведет к повышению риска инфекций и не выступает предвестником агранулоцитоза, в связи с чем не требует отмены препаратов [12, 17]. При снижении уровня лейкоцитов менее 3×10^9 лантитиреоидная терапия прекращается, определяется новая тактика лечения. Эту рекомендацию нужно соблюдать, поскольку лейкопения является предвестником развития агранулоцитоза. Для своевременного выявления лейкопении в первые 2–3 месяца лечения рекомендуется проводить общий анализ крови каждые 2–3 недели. При переходе на минимальные дозы препарата общий анализ крови контролируют 1 раз в 2–3 месяца [6, 18].

Частота встречаемости агранулоцитоза при приеме тиреостатиков составляет 0,3–0,6% [9, 19]. Это осложнение относится к иммунным гаптенным агранулоцитозам. Под действием антитиреоидных препаратов гранулоциты приобретают свойства антигена, к ним вырабатываются антитела. В результате этого процесса происходит элиминация нейтрофилов в крови и костном мозге. Известен еще один механизм развития агранулоцитоза с участием фермента миелопероксидазы. При окислении тиреостатиков в нейтрофилах образуются реактивные метаболиты, активирующие инфламмосомы. Вследствие этого запускается воспалительная реакция, приводящая к гибели нейтрофилов [9, 12, 20]. Согласно статистике, агранулоцитоз при длительном приеме тиамазола чаще встречается у женщин, их средний возраст составляет 51 год. Вероятность развития агранулоцитоза в 6 раз выше у пациентов старше 40 лет, в 8 раз — у пациентов, получающих большие дозы тиамазола [21–24]. Агранулоцитоз может манифестировать не только после первого курса лечения тиреостатиками, но и при повторных курсах [10, 12, 25]. Основные клинические проявления заболевания: высокая температура, усиливающаяся при глотании боль в горле. Чаще всего у пациентов диагностируют острый

фарингит и другие инфекции: тяжелую пневмонию, аноректальные и кожные инфекции. В 15% случаев агранулоцитоз может протекать бессимптомно [12, 25–27]. При наличии лихорадки у пациента необходимо срочно исследовать клинический анализ крови. Если выявляется нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$) или агранулоцитоз (абсолютное количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), то тиреостатическую терапию отменяют пожизненно. Пациенту в условиях круглосуточного стационара проводится курс антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия внутривенно. Также могут быть назначены препараты гранулоцит-колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг/сут. подкожно или внутривенно. Лечение проводится до нормализации абсолютного количества нейтрофилов. Необходим ежедневный контроль клинического анализа крови. Консультация гематолога назначается по клиническим показаниям. После стабилизации состояния, нормализации клинического анализа крови пациент направляется на оперативное лечение или радиойодтерапию (РЙТ) [8, 11, 12, 26, 28, 29].

Другой побочный эффект тиреостатической терапии — это апластическая анемия или панцитопения. Это явление наблюдается примерно в 10 раз реже агранулоцитоза и, вероятно, также имеет иммунную этиологию [6, 30]. Особенности клинической картины являются кровотечения вследствие тромбоцитопении.

Гепатотоксичность тионамидов проявляется менее чем в 0,5% случаев, чаще связана с применением ПТУ, проявляется холестазом. Гепатотоксичность тиамазола находится в прямой зависимости от назначаемых доз препарата [6, 31–33].

Для тиреостатиков характерно поражение печени по типу реакции гиперчувствительности, развивающееся обычно на 2–4 неделе лечения, часто при повторном назначении. В клинической картине выделяют преджелтушный и желтушный периоды. Для преджелтушного периода характерны отсутствие аппетита, диспепсические расстройства, адинамия. В желтушном периоде выявляется потемнение мочи, осветление кала, гепатомегалия и повышение активности трансаминаз. Есть несколько теорий патогенеза тиреотоксического гепатита. Одна из основных теорий заключается в следующем: при повышенном сердечном выбросе возникает дисбаланс между кровоснабжением и метаболическими затратами печени [31, 33–36]. Повреждение печени может быть усилено за счет правожелудочковой сердечной недостаточности на фоне тиреогенной миокардиодистрофии. Кроме того, в исследованиях Kishore K., Adhya A.K. (2019) [37] было установлено, что вероятная причина дисфункции печени — это гипоксия печеночной ткани. Гипоксия обусловлена окислительным стрессом при неизменном висцеральном кровотоке. В конечном итоге развиваются дисфункция и холестаз в центроlobулярных отделах гепатоцита.

По данным большинства исследователей, чаще всего встречаются синдром холестаза с повышением концентрации в сыворотке крови гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и билирубина, а также синдром цитолиза с повышением уровней АЛТ и АСТ [33, 38–42].

При развитии непереносимости антитиреоидных препаратов возможно применение препаратов второго ряда. К ним относятся карбонат лития, перхлорат калия и препараты йода. Известно, что

литий блокирует высвобождение гормонов щитовидной железы. Карбонат лития применяют для лечения диффузного токсического зоба в дозе 900–1800 мг/сут. [24, 27, 43–45].

При наличии резистентности к традиционной тиреостатической терапии возможно назначение ритуксимаба. Этот препарат представляет собой рекомбинантные химерные моноклональные АТ к корецептору CD20В-лимфоцитов. Он подавляет активность В-лимфоцитов, тем самым влияя на патогенез болезни Грейвса. В исследованиях показано, что комбинация ритуксимаба с тиамазолом весьма эффективна для достижения длительной ремиссии [7, 46–48].

Многие клиницисты говорят о положительном влиянии плазмафереза на аутоиммунные процессы при лечении болезни Грейвса [49–51]. Суть метода заключается в избирательном удалении плазмы пациента, содержащей антитела, иммунные комплексы и медиаторы воспаления, с дальнейшей ее заменой свежзамороженной донорской плазмой. Повышает эффективность плазмафереза назначение глюкокортикостероидов регоз в дозе 1,0–1,5 мг/кг по альтернирующей схеме. Плазмаферез способствует снижению концентрации тиреоидных гормонов и улучшению общего состояния пациентов, также отмечено положительное влияние на течение эндокринной офтальмопатии [24, 50, 52–54]. Описаны клинические случаи успешного применения плазмафереза у пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточности и острым холестазом, явлениями агранулоцитоза, вызванными приемом тиреостатиков. Курс лечения при средней тяжести тиреотоксикоза составляет 3–5 и при тяжелой до 7 процедур через день [48, 55–59].

РИТ при болезни Грейвса показана в следующих случаях:

- рецидив тиреотоксикоза после непрерывной терапии тиреостатиками с подтвержденным эутиреозом в течение 12–18 месяцев;
- непереносимость тиреостатических препаратов;
- отсутствие возможностей для консервативного лечения и наблюдения за больным;
- противопоказания к оперативному лечению [7, 8, 60–62].

РИТ не проводится при:

- большом объеме щитовидной железы;
- загрудинном расположении зоба;
- беременности;
- грудном вскармливании.

Целью РИТ является устранение тиреотоксикоза посредством разрушения гиперфункционирующей ткани щитовидной железы и достижение стойкого гипотиреоидного состояния. Гипотиреоз развивается в течение 6–12 месяцев после введения ^{131}I [8, 63, 64].

Исходя из проведенного обзора литературы, становится ясной вся сложность данной проблемы, заключающаяся в установлении причин развития осложнений при тиреостатической терапии, их устранение и выбор оптимального и радикального варианта оперативных вмешательств, обеспечивающих благоприятные ближайшие и отдаленные результаты лечения, высокий уровень качества жизни пациентов.

Валеева Ф.В.

<http://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Красильников Д.М.

<https://orcid.org/0000-0003-4973-4040>

ЛИТЕРАТУРА

1. Красильников Д.М., Валеева Ф.В., Бареева Л.Т., Малова И.И., Киселева Т.А. Комплексное лечение больных с болезнью Грейвса // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XX Рос. симпозиума с междунар. участием. — Казань, 2012. — С. 151–156.
2. Okamura K., Sato K., Fujikawa M. et al. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2014. — Vol. 99 (11). — P. 3995–4002.
3. Пестрицкая Е.А. Возможности персонализированной радиойодтерапии у больных с диффузным токсическим зобом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2017. — С. 29–50.
4. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of clinical endocrinologists // Endocr. Pract. — 2011. — Vol. 17 (3) — P. 65.
5. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 г. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. — № 16 (1). — С. 4–20.
6. Паньков В.И. Тиреостатические препараты в терапии диффузного токсического зоба // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 3 (51). — С. 10–16.
7. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Болезнь Грейвса — нерешенные вопросы в лечении // Доктор. Ру. — 2014. — № 8 (96), Ч. II. — С. 49–53.
8. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса — Базедова), узловым / многоузловым зобом. — М., 2014. — 25 с.
9. Мойсеева О.М., Мурадов Э.А. Клинический случай вторичного агранулоцитоза на фоне тиреостатической терапии при болезни Грейвса — Базедова // Университетская медицина Урала. — 2019. — № 1. — С. 89–91.
10. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by non-chemotherapy drugs // Ann Intern Med. — 2007. — Vol. 146 (9). — P. 657–665.
11. Kobayashi S., Noh J.Y., Mukasa K. et al. Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment // Thyroid. — 2014. — Vol. 24 (5). — P. 796–801.
12. Боброва Е.И., Виноградская О.И., Губернаторова Е.Е. и др. Агранулоцитоз, индуцированный приемом тиреостатиков // Терапия. — 2020. — Т. 6, № 8 (42). — С. 162–167.
13. Abraham P., Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism // Ther. Clin. Risk Manag. — 2010. — Vol. 6. — P. 29–40.
14. Fumarola A., Di Fiore A., Dainelli M. et al. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2010. — Vol. 118 (10). — P. 678–684.
15. Cooper D.S. Antithyroid drugs // New England Journal of Medicine. — 2005. — Vol. 352 (9). — P. 905–917.
16. Braverman L.E., Utiger R.D. The thyroid: a fundamental and clinical text. 10th ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins, 2012. — 915 p.
17. Boxer L.A. How to approach neutropenia // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2012. — Vol. 1. — P. 174–182.
18. Wondisford F.E., Radvock S. Clinical Management of Thyroid Disease — Baltimore, Maryland: Elsevier Inc., 2009. — 860 p.
19. Иванова С.Н., Дворяшина И.В. Лейкопения и агранулоцитоз — осложнения тиреостатической терапии болезни Грейвса // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. — М.: УП Принт, 2016. — 387 с.
20. Johnston A., Uetrecht J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis // Expert Opin Drug Metab Toxicol. — 2015. — Vol. 11 (2). — P. 243–257.
21. Абрамова Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 6. — С. 44–49.
22. Tsuboi K., Ueshiba H., Shimoda M. et al. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease // Endocr J. — 2007. — Vol. 54 (1). — P. 39–43.
23. Петунина Н.А. Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. — 2009. — № 3. — С. 14–20.
24. Сахипов Д.Р. Дифференцированная тактика при хирургическом лечении больных с диффузным токсическим зобом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2016. — С. 21–44.



25. Yang J., Zhu Y.J., Zhong J. et al. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years // *Thyroid*. — 2016. — Vol. 26 (5). — P. 627–633.
26. Sheng W.H., Hung C.C., Chen Y.C. et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections // *QJM*. — 1999. — Vol. 92 (8). — P. 455–461.
27. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартirosян Н.С. Болезнь Грейвса: современный взгляд на вопросы лечения // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. — 2011. — № 3. — С. 24–28.
28. Fukata S., Kuma K., Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study // *Thyroid*. — 1999. — Vol. 9 (1). — P. 29–31.
29. Nakamura H., Miyauchi A., Miyawaki N. et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2013. — Vol. 98 (12). — P. 4776–4783.
30. Watanabe N., Narimatsu H., Noh J.Y. et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50385 patients with Graves' disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2012. — Vol. 97 (1). — P. 49–53.
31. de Campos Mazo DF, de Vasconcelos GB, Pereira MA. et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism // *Clin Exp Gastroenterol*. — 2013. — Vol. 6 (1). — P. 9–17.
32. Wang M.T., Lee W.J., Huang T.Y. et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: apopulation-based cohort study // *Br J Clin Pharmacol*. — 2014. — Vol. 78 (3). — P. 619–629.
33. Пикулев Д.В., Клеменов А.В. Тиреотоксический гепатит // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — № 63 (1). — С. 46–50.
34. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // *Здоров'я України*. — 2010. — Тематический номер. — С. 24–25.
35. Barzilay-Yoseph L., Shabun A., Shilo L. et al. Thyrotoxic hepatitis // *Isr Med Assoc J*. — 2011. — Vol. 13 (7). — P. 448–450.
36. Shetty S., Rajasekaran S., Venkatakrishnan L. Grave's disease and primary biliary cirrhosis—an unusual and challenging association // *J Clin Exp Hepatol*. — 2014. — Vol. 4 (1). — P. 66–67.
37. Kishore K., Adhya A.K. Graves' disease with Pancytopenia and Hepatic Dysfunction: A Rare Case Presentation // *Indian Journal of Nuclear Medicine*. — 2019. — Vol. 34. — P. 38–41.
38. Kubota S., Amino N., Matsumoto Y. et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by graves' disease and painless thyroiditis // *Thyroid*. — 2008. — Vol. 18 (3). — P. 283–287.
39. Breidert M., Offensperger S., Blum H.E. et al. Weight loss and severe jaundice in a patient with hyperthyroidism // *Z Gastroenterol*. — 2011. — Vol. 49 (9). — P. 1267–1269.
40. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. — 2013. — Vol. 27 (4). — P. 553–563.
41. Hsieh A., Adelstein S., Twigg S.M. Liver enzyme profile and progression in association with thyroid autoimmunity in Graves' disease // *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. — 2019. — Vol. 2 (4). — P. 1–7.
42. Хлынова О.В., Гирфанова Л.Г. Клинический случай тиреотоксического гепатита // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 9, № 3. — С. 73–76.
43. Неймарк М.И. Сравнительная оценка различных методов эфферентной терапии в предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом // *Современные аспекты хирургической эндокринологии*. — Ярославль, 2004. — С. 182–184.
44. Галян А.Н. Коррекция тиреотоксического статуса в эффективности периоперационного периода больных с тиреопатиями // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 26, № 4. — С. 193–196.
45. Ошиков О.Ш. Оптимизация предоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2011. — 23 с.
46. El Fassi D., Clemmensen O., Nielsen C. H. et al. Evidence of intrathyroidal B-lymphocyte depletion after rituximab therapy in a patient with Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2007. — Vol. 92 (10). — P. 3762–3763.
47. Salvi M., Vannucchi G., Campi I. et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study // *Eur. J. Endocrinol*. — 2007. — Vol. 156 (1). — P. 33–40.
48. Heyes C., Nolan R., Leahy M. et al. Treatment-resistant elephantiasic thyroid dermatopathy responding to rituximab and plasmapheresis // *The Australasian Journal of Dermatology*. — 2012. — Vol. 53 (1). — P. 1–4.
49. Kankara C.R., Browne D. Role of plasmapheresis in rapid preoperative stabilization of severe Graves' thyrotoxicosis // *Endocrine Abstracts*. — 2012. — Vol. 28. — P. 58.
50. Фролкин А.П. Эфферентные технологии в лечении больных диффузным токсическим зобом с непереносимостью тиреостатических препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ульяновск, 2012. — 21 с.
51. Вилков А.В., Давыдкин В.И., Голубев А.Г. и др. Оценка эффективности немедикаментозных методов в лечении больных диффузным токсическим зобом // *Серия: Естественные и технические науки. Клиническая медицина*. — 2019. — № 6. — С. 140–144.
52. Калинин А.П., Каменьев А.А., Юрина Т.М. Значение плазмафереза в хирургии токсического зоба // *Гравитационная хирургия*. — 1983. — № 3. — С. 105–107.
53. Пиксин И.Н. Сочетание плазмафереза и эритродесорбции гемодезом в лечении больных диффузным токсическим зобом // *Современные аспекты хирургической эндокринологии*. — Ярославль, 2004. — С. 198–200.
54. Рафибеков Д.С. Плазмаферез с криопреципитацией плазмы в комплексной предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом // *Современные аспекты хирургической эндокринологии*. — Ярославль, 2004. — С. 334–336.
55. Неймарк И.И., Дударев В.А. Предоперационная подготовка плазмаферезом больных диффузным токсическим зобом с непереносимостью антигипертензивных препаратов // *Проблемы эндокринологии*. — 1986. — № 3. — С. 24–27.
56. Pasimeni G., Caroli F., Spriano G. et al. Refractory thyrotoxicosis induced by iodinated contrast agents treated with therapeutic plasma exchange. A case report // *Journal of Clinical Apheresis*. — 2008. — Vol. 23 (2). — P. 92–95.
57. Almeida R.F., Comarella A.P., Silveira M.B. et al. Plasmapheresis before thyroidectomy in a patient with thyrotoxicosis and hepatotoxicity by propylthiouracil: case report // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. — 2013. — Vol. 57 (4). — P. 322–326.
58. Miljić D., Stojanović M., Ješić R. et al. Role of plasma exchange in autoimmune hyperthyroidism complicated by severe tiamazol-induced cholestatic jaundice // *Transfusion and Apheresis Science*. — 2013. — Vol. 49 (2). — P. 354–356.
59. Min S.H., Phung A., Oh T.J. et al. Therapeutic Plasmapheresis Enabling Radioactive Iodine Treatment in a Patient with Thyrotoxicosis // *Journal of Korean Medical Science*. — 2015. — Vol. 30 (10). — P. 1531–1534.
60. Комердус И.В. Оптимизация лечения радиоактивным йодом больных тиреотоксикозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 26 с.
61. Цыб А.Ф., Древалъ А.В., Гарбузов П.И. Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 160 с.
62. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2012. — Vol. 97 (12). — P. 4549–4558.
63. Bartalena L., Tanda M. L., Piantanida E. et al. Glucocorticoids and outcome of radioactive iodine therapy for Graves' hyperthyroidism // *Eur J Endocrinol*. — 2005. — Vol. 153. — P. 13–18.
64. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2007. — Vol. 92 (8). — P. 1–47.

УДК 612.172.2

Е.В. ХАЗОВА¹, Р.В. ВАЛИАХМЕТОВ¹, О.В. БУЛАШОВА¹, М.И. МАЛКОВА^{1,2}¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Городская клиническая больница № 7, г. Казань

Нарушения ритма сердца при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Контактная информация:

Хазова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого

Адрес: 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova_elena@mail.ru

В статье представлен обзор литературы о влиянии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему, а именно нарушения сердечного ритма. Описаны вероятные этиопатогенетические факторы формирования аритмий у пациентов с инфекцией COVID-19. Представлен анализ клинических форм нарушений ритма у пациентов с COVID-19. Установлено, что вероятность развития аритмий ассоциирована с возрастом пациента, пребыванием в отделении интенсивной терапии, наличием коморбидной патологии. Приведены данные зарубежных авторов, которые отмечают такие нарушения ритмов как фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, перемежающаяся атриовентрикулярная блокада высокой степени, как наиболее распространенные среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Отмечена связь между злокачественными аритмиями, включая желудочковую тахикардию / фибрилляцию желудочков и повышением уровня тропонина Т по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тропонина Т. Описана проблема побочных эффектов лекарственных средств, используемые при лечении COVID-19 в форме аритмий. Показана связь между наличием сопутствующих заболеваний, низким соотношением PaO_2/FiO_2 и возникновением аритмии в форме новой фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, COVID-19, сердечная недостаточность, впервые возникшая фибрилляция предсердий, синдром постуральной ортостатической тахикардии.

(Для цитирования: Хазова Е.В., Валиахметов Р.В., Булашова О.В., Малкова М.И. Нарушения ритма сердца при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 10-13)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-10-13

E.V. KHAZOVA¹, R.V. VALIAKHMETOV¹, O.V. BULASHOVA¹, M.I. MALKOVA^{1,2}¹Kazan State Medical University, Kazan²City Clinical Hospital No. 7, Kazan

Cardiac arrhythmias in new coronavirus infection (COVID-19)

Contact details:

Khazova E.V. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova_elena@mail.ru

The article presents a literary review of the effect of the new coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system, namely cardiac arrhythmias. Probable etiopathogenetic factors of arrhythmia formation in patients with COVID-19 infections are described. The analysis of clinical forms of rhythm disturbances in patients with COVID-19 is presented. It was found that the probability of developing arrhythmias is associated with the patient's age, their stay in an intensive care unit, and the presence of comorbid pathology. The data of foreign authors who note such rhythm disturbances as atrial fibrillation and fluttering, ventricular tachycardia, and high degree intermittent atrioventricular blockade as the most common among patients with a new coronavirus infection are presented. There was an association between malignant arrhythmias, including ventricular tachycardia / ventricular fibrillation and an increase in troponin T levels compared to patients with normal troponin T levels. The problem of side effects of the drugs used in COVID-19



treatment, namely arrhythmias, is stated. The dependence is shown between concomitant diseases, low PaO_2/FiO_2 balance and occurrence of arrhythmias in the form of a new atrial fibrillation.

Key words: cardiac arrhythmias, COVID-19, heart failure, new atrial fibrillation, postural orthostatic tachycardia syndrome.

(For citation: Khazova E.V., Valiakhmetov R.V., Bulashova O.V., Malkova M.I. Cardiac arrhythmias in new coronavirus infection (COVID-19). Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 10-13)

В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19). У пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, наблюдается большая частота сердечно-сосудистых осложнений, чем во время эпидемий, вызванных SARS-CoV (тяжелый острый респираторный синдром) [1] и MERS-CoV (ближневосточный респираторный синдром) [2]. В ранних отчетах из Китая сообщалось, что общая частота нарушений ритма сердца у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, составляет 16,7%. Более высокая частота аритмий (44%) наблюдалась у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [3]. Goyal P. и соавт. при наблюдении за 130 пациентами, находящимися на искусственной вентиляции легких, регистрировали нарушения ритма сердца у 18,5% пациентов [4].

Этиология нарушений ритма сердца при COVID-19 остается полностью не выяснена. Предполагаемыми механизмами развития аритмий признаются гипоксемия вследствие острого респираторного расстройства, повышенная воспалительная реакция и повреждение миокарда, вызванное цитокиновым кризисом, повышение уровня катехоламинов, прямое вирусное эндотелиальное повреждение, кислотно-щелочные и электролитные нарушения. В основе патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 признается наличие дисбаланса между повышенной метаболической потребностью и сниженным сердечным резервом, что приводит к дестабилизации хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Этот дисбаланс, спровоцированный вирусной инфекцией, сопровождается усиленной воспалительной реакцией и повреждением миокарда, что может повысить риск развития острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности и возникновения аритмий [5-7]. Пагубные последствия инфекции SARS-CoV-2 на миокард могут быть закреплены быстрым и серьезным подавлением миокардиальных и легочных сигнальных путей ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), тем самым опосредуя воспаление миокарда, отек легких и острую дыхательную недостаточность [8]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 широко экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, и поэтому сигнальные пути, связанные с ACE2, могут играть роль в повреждении сердца. Другим предполагаемым механизмом повреждения миокарда признают цитокиновый шторм, вызванный несбалансированным ответом Т-хелперов 1-го и 2-го типов [9, 10], сильным интерферон-опосредованным иммуннопатологическим явлением [11] и респираторной

дисфункцией с гипоксемией, вызванной COVID-19, приводящих к повреждению клеток миокарда.

Одной из наиболее распространенных аритмий, обсуждаемых в связи с COVID-19, является синусовая брадикардия. В отчете Kir D. et al. брадикардия и перемежающаяся атриовентрикулярная блокада высокой степени наблюдались у пациента с инфекцией COVID-19, при этом эхокардиография и кардиологические биомаркеры были в пределах нормы [12]. Peigh G. et al. сообщили о дисфункции синусового узла у 2-х пациентов с COVID-19. У данных пациентов регистрировалась синусовая брадикардия, с последующими эпизодами ускоренного идиовентрикулярного ритма. Авторы сообщают о сохранении синусовой брадикардии в течение 2 недель после начала дисфункции синусового узла [13]. Baldi E. и соавт. регистрировали увеличение частоты внебольничных остановок сердца во время пика пандемии COVID-19 в Италии 2020 г. почти на 60% по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. [14]. Схожие данные наблюдались во Франции, так, совокупная частота внебольничных остановок сердца за двухмесячный период (февраль — апрель 2020 г.) увеличилась на 52% по сравнению с 2019 г. [15].

Seecheran R. et al. регистрировали случаи впервые возникшей фибрилляции и трепетания предсердий у пациента с COVID-19 [16]. Gopinathannair R. также констатирует, что наиболее частой сердечной аритмией, наблюдаемой у пациентов с инфекцией COVID-19, была фибрилляция предсердий (ФП) [17]. В исследовании Sanz A.P. и соавт. заболеваемость ФП составила 7,5% у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [18]. Colon C.M. et al., проанализировав данные 115 пациентов, сообщая, что тахикардия предсердий, отсутствующая при поступлении, была зарегистрирована у 16,5% пациентов (n = 19) отделения интенсивной терапии (ОИТ). Из них ФП наблюдалась у 12 пациентов, трепетание предсердий — у 6 пациентов и предсердная тахикардия — у 1 пациента. В то же время ни у одного пациента, поступившего в общую стационарную службу, не развилась предсердная аритмия (p = 0,00002). По сравнению с пациентами без тахикардии предсердий, пациенты с ФП, трепетанием или тахикардией, как правило, были старше, имели более высокую концентрацию С-реактивного белка (220 ± 162 мг/л и $138 \pm 108,3$ мг/л, p = 0,084) и D-димера ($5,177 \pm 6,706$ нг/л и $3,610 \pm 4,517$ нг/л, p = 0,41), но имели аналогичные уровни натрийуретического пептида. Авторы указывают, что необходимость нахождения пациента на ИВЛ была тесно связана с развитием предсердных аритмий (p = 0,0002). Из 19 случаев предсердных аритмий 5 пациентов умерли (26,3%),

10 были выписаны с синусовым ритмом и 4 выписаны с фибрилляцией предсердий [19].

Yu C.M и соавт. сообщают, что наиболее частой находкой в когорте из 121 пациента с инфекцией COVID-19 была синусовая тахикардия с общей частотой 72%. Устойчивая синусовая тахикардия наблюдалась у пациентов в течение 12,7 дней при средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) 117 уд./мин (диапазон: 102–150 уд./мин). Авторы сообщают, что синусовая тахикардия оставалась стойкой в течение 30 дней после выписки из больницы у 40% пациентов. Возникновение тахикардии в течение третьей недели госпитализации, когда у большинства пациентов не было лихорадки, авторы связывают с медикаментозным лечением, например кортикостероидами и рибавирином. Синусовая брадикардия наблюдалась у 14,9% пациентов. В отличие от тахикардии, которая была стойкой, брадикардия была преходящей со средней частотой сердечных сокращений 43 уд./мин (диапазон: 38–49 уд./мин) и средней продолжительностью 2,6 дня [1].

По мнению Johansson M., тахикардия, возникающая у пациента с COVID-19 в подостром периоде, может быть проявлением синдрома постуральной ортостатической тахикардии (POTS), вследствие вегетативной дисфункции, активации адренорецепторов [20]. Авторы представили 3 клинических случая шведских пациентов, у которых был диагностирован синдром постуральной ортостатической тахикардии более чем через 3 месяца после первичной инфекции COVID-2019. Пациентам был поставлен диагноз на основании характерной ортостатической тахикардии и хронических симптомов ортостатической непереносимости после исключения конкурирующих этиологий. POTS чаще возникает у женщин ($\approx 80\%$) и проявляется ортостатической тахикардией в сочетании с различными симптомами, включая учащенное сердцебиение, головокружение, головную боль, утомляемость и нечеткость зрения [21, 22].

Bhatla A., исследуя когорту из 700 пациентов, госпитализированных в больницу Пенсильванского университета в период март — май 2020 г. с COVID-19, зарегистрировали 53 случая аритмии (у 9 пациентов была остановка сердца: в 6 случаях — электрическая активность без пульса, в 2 случаях — асистолия и 1 случай — желудочковая тахикардия по типу «пирует» (*torsades de pointes*)). Кроме того, было зафиксировано 25 случаев ФП, которые потребовали фармакологического лечения амиодароном и дилтиаземом, 9 клинически значимых брадиаритмий и 10 случаев неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). Поступление в ОИТ было ассоциировано с более чем 10-кратным увеличением риска развития каждой аритмии. Результаты проведенного анализа показывают, что остановка сердца связана с внутрибольничной смертностью (ОШ 20,47; 95% ДИ 5,19–80,69), после учета возраста, пола, расы, распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, статуса в ОИТ и лечения гидроксихлорохином (ОШ 34,99; 95% ДИ 3,49–350,69). По результатам многомерного анализа ФП была связана с внутрибольничной летальностью (ОШ 6,73; 95% ДИ 2,52–17,98) [23].

Ряд авторов отмечает, что гипоксемия повышает вероятность развития ФП, особенно у лиц пожилого возраста. Ergün B. и соавт. констатировали у 14,9% пациентов ОИТ с подозрением на инфекцию COVID-19 впервые возникшую ФП. Средняя про-

должительность от начала симптомов инфекции COVID-19 до развития ФП составила 10,0 (5,0–17,0) дней. Средняя продолжительность от госпитализации до развития ФП составляла 7,0 (2,0–12,5) дня, а средняя продолжительность от поступления в ОИТ до развития ФП составляла 3,0 (0,0–10,0) дня. Пациенты с ФП характеризовались старшим возрастом (79,0 [71,5–84,0] и 70,0 [60,0–78,0] лет, $p < 0,001$), наличием сопутствующих заболеваний, низким соотношением PaO_2/FiO_2 (106,0 (91,5–122,5)), чем у пациентов без ФП (113,0 (96,0–146,0)) ($p = 0,14$) [24].

Авторы обнаружили, что заболеваемость впервые возникшей ФП у пациентов с критическим состоянием составляет 14,9%, следовательно, риск развития ФП у данной группы пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 относительно высок. Больничная смертность была выше у пациентов с впервые возникшей ФП, чем у пациентов без ФП (86,5 против 67,3% соответственно, $p = 0,019$) [24].

Важным аритмогенным фактором признается повреждение миокарда, которое сопровождается повышением в крови уровня кардиоспецифического тропонина. Так, в работе Gou T. et al. сообщается, что среди 187 госпитализированных пациентов 13 (7%) имели желудочковые тахикардии во время госпитализации. Авторы установили, что злокачественные аритмии, включая желудочковую тахикардию / фибрилляцию желудочков, чаще встречались у пациентов с повышенным уровнем тропонина Т по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тропонина Т (6 пациентов [11,5%] и 7 пациентов [5,2%] соответственно) [25].

Среди этиопатогенетических факторов нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов при COVID-19 признаются побочные эффекты лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции [5, 25–29].

В исследовании Chorin E. у пациентов с COVID-19 ($n = 84$) наблюдали удлинение QTc с базового среднего значения 435 ± 24 мс до максимального среднего значения QTc до 463 ± 32 мс ($p < 0,001$) на $3,6 \pm 1,6$ день терапии гидроксихлорохином и азитромицином. У 11% пациентов QTc на фоне лечения было зарегистрировано удлинение до > 500 мс [31]. У пациентов группы высокого риска злокачественной аритмии и внезапной сердечной смерти (QTc > 500 мс) отмечалось увеличение QTc с базового 447 ± 30 мс до 527 ± 17 мс ($p < 0,01$) [30].

Mercuro N.J. и коллеги в когортном исследовании 90 пациентов с пневмонией COVID-19 обнаружили, что одновременное использование макролида было связано с большим изменением скорректированного интервала QT [31].

Mehta M.R. и соавт. проанализировали риск клинически значимых желудочковых аритмий. Была показана независимая связь использования гидроксихлорохина или хлорохина с появлением депоно желудочковых аритмий. Авторы отмечают, что опасность желудочковых аритмий депоно возросла, когда препараты использовались в сочетании с макролидом. Наиболее часто регистрируемыми аритмиями являются фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия. Частота развития ЖА составила 0,3% в группе пациентов, не принимающих гидроксихлорохин / макролид. У пациентов, находившихся на монотерапии гидроксихлорохином, частота ЖА составила 6,1% (ОШ 2,369;



ДИ 1,935–2,900), у пациентов, сочетающих гидроксихлорохин и макролиды — 8,1% (ОШ 5,106; ДИ 4,106–5,983), при применении хлорохина частота ЖА составила 4,3% (ОШ 3,561; ДИ 2,760–4,596), при комбинации хлорохина и макролидов — 6,5% (ОШ 4,011; ДИ 3,344–4,812). Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца в анамнезе и хроническая обструктивная болезнь легких были независимо связаны с повышенным риском депоново желудочковых аритмий во время госпитализации [29].

Выводы

Нарушения сердечного ритма сопутствуют пациентам с вирусными инфекциями, вызывающими вирусный миокардит. Проведенный анализ публикаций свидетельствует о том, что нарушения ритма возникают и у пациентов, инфицированных COVID-19, как в остром периоде, так и подостром. В современной литературе отсутствуют подробные исследования аритмий и их возможных механизмов возникновения, что затрудняет дифференциальную диагностику аритмий, вызванных гипоксемией, метаболическими нарушениями, воспалительным синдромом, сопутствующими заболеваниями и приемом лекарств от прямого вирусного воздействия на сердце. Предсердные аритмии в большей степени распространены в когорте пациентов с COVID-19 отделения интенсивной терапии и часто сопровождаются ухудшением гемодинамики, что осложняет течение этой инфекции. Для установления патогенеза возникновения аритмий у пациентов с COVID-19 и определения долгосрочных исходов, необходимы дальнейшие исследования.

Хазова Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Валиахметов Р.В.

<https://orcid.org/0000-0001-9984-9677>

Булашова О.В.

<http://orcid.org/0000-0002-7228-5848>

Малкова М.И.

<https://orcid.org/0000-0002-1368-2915>

ЛИТЕРАТУРА

1. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — Vol. 82 (964). — P. 140–144.
2. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus // *Ann. Saudi Med.* — 2016. — Vol. 36. — P. 78–80.
3. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* — 2020. — Vol. 323 (11). — P. 1061–1069.
4. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City // *N Engl J Med.* — 2020. — Vol. 382 (24). — P. 2372–2374.
5. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J Cardiovasc Electrophysiol.* — 2020. — Vol. 31. — P. 1003–1008.
6. Gawalko M., Kaplon-Cieślicka A., Hohl M. et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications // *Int J Cardiol Heart Vasc.* — 2020. — Vol. 30. — P. 1–6.
7. Zeng Y., Cai Z., Xianyu Y. et al. Prognosis when using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill COVID-19 patients in China: a retrospective case series // *Crit Care.* — 2020. — Vol. 24. — P. 1–3.
8. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SAR // *Eur J Clin Invest.* — 2009. — Vol. 39. — P. 618–625.
9. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395. — P. 497–506.
10. Wong C.K., Lam C.W., Wu A.K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome // *Clin Exp Immunol.* — 2004. — Vol. 136. — P. 95–103.
11. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A.M. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Virus Res.* — 2008. — Vol. 133. — P. 13–19.
12. Kir D., Mohan C., Sancassani R. Heart break: an unusual cardiac manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JACC Case Rep.* — 2020. — Vol. 2. — P. 1252–1255.
13. Peigh G., Leya M.V., Baman J.R. et al. Novel coronavirus 19 (COVID-19) associated sinus node dysfunction: a case series // *Eur Heart J.* — Case Rep. — 2020. — Vol. 10. — P. 1–6.
14. Baldi E., Sechi G.M., Mare C. et al. Lombardia CARE Researchers. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy // *N Engl J Med.* — 2020. — Vol. 383 (5). — P. 496–498.
15. Baldi E., Sechi G.M., Mare C. et al. LombardiaCARE researchers. COVID-19 kills at home: the close relationship between the epidemic and the increase of out-of-hospital cardiac arrests // *Eur Heart J.* — 2020. — Vol. 41 (32). — P. 3045–3054.
16. Seecheran R., Narayansingh R., Giddings S. et al. Atrial arrhythmias in a patient presenting with coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection // *J Investig Med High Impact Case Rep.* — 2020. — Vol. 8. — P. 1–6.
17. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies // *J Interv Card Electrophysiol.* — 2020. — Vol. 10. — P. 1–8.
18. Sanz A.P., Tahoces L.S., Pérez R.O. et al. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis // *Cardiol J.* — 2021. — Vol. 28 (1). — P. 34–40.
19. Colon C.M., Barrios J.G., Chiles J.W., et al. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients // *JACC: Clinical Electrophysiology.* — 2020. — Vol. 10. — P. 1189–1190.
20. Johansson M., Ståhlberg M., Runold M. et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience // *JACC Case Rep.* — 2021. — Vol. 3 (4). — P. 573–580.
21. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management // *J Intern Med.* — 2019. — Vol. 285. — P. 352–366.
22. Bryarly M., Phillips L.T., Fu Q. et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome // *JACC focus seminar. J Am Col I Cardiol.* — 2019. — Vol. 73. — P. 1207–1228.
23. Bhatla A., Mayer M.M., Adusumalli S. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias // *Heart Rhythm.* — 2020. — Vol. 17 (9). — P. 1439–1444.
24. Ergün B., Ergun B., Sözmen M.K. et al. New-onset atrial fibrillation in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J Arrhythm.* — 2021. — Vol. 37 (5). — P. 1196–1204.
25. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* — 2020. — Vol. 5 (7). — P. 1–8.
26. Aghagholi G., Gallo M.B., Soliman L.B. et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review // *J. Card. Surg.* — 2020. — Vol. 35. — P. 1302–1305.
27. Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2020. — Vol. 75 (18). — P. 2352–2371.
28. Long B., Brady W. J., Koyfman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19 // *Am. J. Emerg. Med.* — 2020. — Vol. 38 (7). — P. 1504–1507.
29. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis // *Lancet* [электронный ресурс]. — 2020. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450107/Vol>
30. Chorin E., Dai M., Shulman E. et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin // *Nat Med.* — 2020. — Vol. 26. — P. 808–809.
31. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* — 2020. — Vol. 5. — P. 1036–1041

УДК 616.1

В.Н. ОСЛОПОВ¹, А.А. ВАФИНА¹, А.В. КУЩЕВА¹, Е.В. ХАЗОВА¹, Ю.В. ОСЛОПОВА²¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

Маловесные дети и нарушения сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых

Контактная информация:**Ослопов Владимир Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-905-316-25-35, **e-mail:** voslopov1845@gmail.com

Актуальной проблемой современного здравоохранения являются маловесные дети, то есть дети, родившиеся с низкой массой тела, поскольку они относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В статье описаны новые представления о рождении детей с пренатальной формой гипотрофии, ее классификация, причины рождения младенцев с низкой массой тела (менее 2500 г). В работах показано, что низкий вес при рождении был напрямую связан с повышенным риском артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и инсульта, в то время как высокая масса тела при рождении была связана с повышенным риском фибрилляции предсердий у взрослых. Имеются данные, демонстрирующие J-образную зависимость массы тела при рождении с риском развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний, при этом данная связь более выражена у женщин.

Ключевые слова: гипотрофия, низкий вес при рождении, сердечно-сосудистые заболевания.

(Для цитирования: Ослопов В.Н., Вафина А.А., Кущева А.В., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В. Маловесные дети и нарушения сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 14–19)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-14-19

V.N. OSLOPOV¹, A.A. VAFINA¹, A.V. KUSHCHEVA¹, E.V. KHAZOVA¹, Yu.V. OSLOPOVA²¹Kazan State Medical University, Kazan²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Low birth weight and cardiovascular disorders in children and adults

Contact details:**Oslopov V.N.** — MD, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after Professor S.S. Zimnitsky**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation, **tel.:** +7-905-316-25-35, **e-mail:** voslopov1845@gmail.com

Low birth weight children are an urgent problem of modern health care. Children born with low birth weight are at high risk of developing cardiovascular diseases. The article describes new ideas about the birth of children with prenatal malnutrition, its classification, and the reasons for the birth of infants with low body weight (less than 2500 g). Studies have shown that low birth weight was directly associated with an increased risk of hypertension, coronary heart disease and stroke, while high birth weight was associated with an increased risk of atrial fibrillation in adults. There is data demonstrating a J-shaped dependence of body weight at birth with the risk of developing diabetes mellitus and cardiovascular diseases, while this relationship is more pronounced in women.

Key words: hypotrophy, low birth weight, cardiovascular disease.

(For citation: Oslopov V.N., Vafina A.A., Kushcheva A.V., Khazova E.V., Oslopova Yu.V. Low birth weight and cardiovascular disorders in children and adults. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 14–19)



Проблемы материнства и детства всегда находились в центре внимания в медицине. Одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире является рождение детей с низкой массой тела. Маловесные дети входят в группу максимального риска по формированию патологии центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других систем, которые характеризуются рядом существенных метаболических расстройств, а также снижением функций неспецифической защиты и специфического иммунитета и смертности [1]. Отмечено, что маловесные дети умирают в 25–30 раз чаще, чем новорожденные с нормальной массой тела [2].

В соответствии клиническим протоколам (ЮНИСЕФ, 2010), маловесный ребенок — это новорожденный с массой тела менее 2500 г. Неонатологи и педиатры к маловесным детям относят таких новорожденных, которые к определенному сроку гестации не набирают положенной массы, либо же тех, которые плохо набирают вес после рождения. К этой же группе относят недоношенных детей, имеющих низкую массу тела из-за рождения раньше указанного срока. Следуют отметить, что обобщающим понятием для всех этих вариантов в России принято считать термин «гипотрофия», в мировых же источниках используют термин — «нарушение нутритивного статуса».

По данным ВОЗ, среди всех новорожденных маловесные дети составляют 5–16%. В развитых европейских странах доля маловесных новорожденных составляет от 4 до 12% [3], в России ежегодно регистрируется более 6% детей с массой тела при рождении менее 2500 г [4].

Маловесных новорожденных детей в зависимости от массы тела подразделяют на:

- с малой массой тела — менее 2500 г (2499–1500 г);
- с очень низкой массой тела (ОНМТ) — менее 1500 (1499–1000 г);
- с чрезвычайно малой массой тела / экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении — менее 1000 г (999–500 г) [5].

В структуре недоношенных детей маловесные дети с очень низкой массой тела составляют 1–1,8 %, дети с экстремально низкой массой тела — 0,4–0,5% [6].

Исходя из гестационного возраста детей с гипотрофией, различают недоношенных (с 22 до 37 недель гестации) и доношенных детей (родившихся после 37 недели). Однако доношенные дети с гипотрофией обычно имеют задержку внутриутробного развития (ЗВУР), то есть хроническое расстройство питания плода, которое характеризуется снижением антропометрических показателей от должных гестационного возраста плода. Частота ЗВУР в России достигает 3,5–17,5 % [7], в зарубежных странах этот показатель колеблется от 3 до 26% [8].

Таким образом, выделяют:

- маловесных детей, родившихся до 37 недели беременности с весом менее 2500 г;
- маловесных детей, родившихся после 37 недели беременности с весом менее 2500 г.

Эти две группы объединяют в такое понятие, как пренатальная гипотрофия, то есть внутриутробная. Выделяют также постнатальную гипотрофию — приобретенную (классификация гипотрофий по Е.В. Неудахину, 2001).

В исследовании Виноградовой И.В. и Краснова М.В. были выделены факторы риска рождения

детей с ЭНМТ. Установлено, важную роль в рождении детей с ОНМТ и ЭНМТ играют хронический пиелонефрит (42%), эндемический зоб (43,5%), анемия (26,1%), хронический аднексит (14,5%), эрозия шейки матки (13%), а также медицинские аборт и выкидыши в анамнезе (27,5%), гестоз, фетоплацентарная недостаточность II–III (23,2%), отслойка плаценты (8,7%) [9].

Ведущими причинами детской инвалидности детей, рожденных с низкой массой тела, признаются заболевания нервной системы и органов чувств (около 30%), психические расстройства (12%), болезни органов дыхания (7%) [9].

Лидирующую позицию у низковесных новорожденных занимают нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС), поскольку адаптация СССР имеет некоторые особенности. Так, у 40–70% детей наблюдаются постгипоксические нарушения СССР, синдром персистирующего фетального кровообращения, замедленное снижение резистентности легочных сосудов, вследствие чего к концу первой недели давление крови в легочной артерии снижается; во время систолы из-за разного сокращения отдельных сегментов межжелудочковой перегородки возможно изменение формы левого желудочка, также наблюдается взаимосвязь между артериальным давлением и функционирующим открытым артериальным протоком [10].

Имеются данные о корреляции массы тела новорожденных с количеством кардиомиоцитов. Так, у маловесных детей отмечают снижение количества кардиомиоцитов, в связи с уменьшением выработки тканевых факторов роста, которые влияют как на процессы клеточного деления, так и на тканевую дифференцировку, за счет патологических воздействий в антенатальном периоде на плод. Установлено, что после рождения каждый месяц масса сердца у ребенка, родившегося с нормальной массой тела, увеличивается на 5 г. В то же время есть информация о том, что у маловесных детей влияние каждого дополнительного 1 кг массы тела ребенка при рождении на массу сердца в дальнейшем на первом году жизни уменьшается на 1 г с каждым последующим месяцем [11]. При эхокардиографическом исследовании выявились низкие показатели размера правого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки у детей с низкой массой тела. Отмечалась связь между размером корня аорты у новорожденных с массой тела: на каждые дополнительные 1000 г массы тела ребенка при рождении приходится дополнительно 1 мм диаметра корня аорты.

В исследовании Виноградовой И.В. было отмечено, что риск возникновения транзиторной ишемии миокарда у новорожденных с ЭНМТ гораздо выше и составляет 58%, у детей с ОНМТ — 46,1 %, в отличие от недоношенных детей с низкой массой тела. По мнению авторов, развитие транзиторной ишемической ишемии миокарда связано с низкой сократительной способностью миокарда младенцев с ЭНМТ, неспособностью увеличить сердечный выброс за счет увеличения силы сокращения. Для подтверждения диагноза транзиторной ишемии миокарда был проведен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований. Так, уровень изофермента креатинфосфокиназы был выше и составил $281,6 \pm 2,40$ Ед/л, в отличие от детей с нормальной массой тела — $139,6 \pm 0,9$ Ед/л. Повышение активности креатинфосфокиназы указывает на нестабильное состояние мембран кардиомиоцитов. При проведении эхо-

кардиографии у маловесных детей с транзиторной ишемией миокарда фракция выброса левого желудочка, фракция укорочения, сердечный выброс левого желудочка были гораздо ниже у маловесных детей, чем у детей с массой тела более 2500 г [9].

С нарушениями в проводящей системе сердца, а именно с возникновением аритмий, связывают снижение активности тканевых ростовых факторов, одним из которых является серотонин, а другой — фактор роста нервов. Приводятся данные, согласно которым у детей с хроническими или пароксизмальными тахикардиями, а также различными вариантами патологического удлинения интервала Q-T на ЭКГ, которые являются фактором риска возникновения аритмий, выявляется существенное снижение (иногда в 2 раза) активности серотониновой системы и системы фактора роста нервов. Особенно это прослеживается у маловесных детей с нарушениями процессов внутриутробного развития, риск развития аритмий у которых увеличен в несколько раз. В исследовании Kelmanson I.A было отмечено, что высокий риск аритмий у детей был связан с низкой массой тела (< 2500 г): отношение шансов было равно 14,6 (95% ДИ: 1,7–127,9; $P = 0,015$) [12].

Гипотеза бережливого фенотипа была предложена Hales C.N., Barker D.J. (2001) и постулирует, что в условиях неоптимального внутриутробного питания плод должен адаптироваться к окружающей среде, чтобы обеспечить рост мозга за счет других органов, таких как поджелудочная железа, сердце, почки и скелетные мышцы [13]. Метаболическое программирование, которое способствует накоплению питательных веществ, происходит с целью обеспечения преимущества выживания в условиях плохого послеродового питания. Однако такая адаптация может привести к последующему развитию метаболических заболеваний, особенно в условиях адекватного послеродового питания или перекармливания [14]. Имеются данные, согласно которым существует связь между показателем артериального давления и массой тела новорожденных. Так, было выявлено, что у 3591 ребенка в возрасте от 5 до 7 лет, которые участвовали в исследовании, значения артериального давления были тем ниже, чем была выше масса тела при рождении [15]. У детей, которым было 4 года, имелась зависимость систолического артериального давления от индекса массы тела и роста, которая показала, что у детей с ОНМТ и ЭНМТ артериальное давление было на порядок выше, чем у здоровых детей с массой тела более 2500 г [16].

На фоне низкой массы тела у детей при рождении изменяются функции печени. Установлено, что на каждый недостающий 1 кг массы тела ребенка приходится около 59 г дефицита массы печени [11]. Это показывает уязвимость печени у маловесных детей, в отличие от других органов в условиях дефицита нутриентов, гипоксии плода, особенно на поздних сроках беременности. Нарушение метаболизма липидов и синтеза факторов свертывания крови связывают именно с этим. Дефицит массы печени у маловесных детей ведет к нарушениям метаболизма холестерина, который связан с липопротеинами низкой плотности, имеющими высокие показатели.

У взрослых, родившихся с малой массой тела, при прочих равных условиях также отмечается рост показателей систолического и диастолического артериального давления [17]. Интересен тот факт,

что связь показателей артериального давления с массой тела у новорожденных становится наиболее отчетливой у взрослых. Так, увеличение массы тела при рождении на 1 кг сопоставимо снижению систолического артериального давления на 1–2 мм рт. ст. у детей и на 5 мм рт. ст. — у взрослых [18]. Бесспорно, данные различия в значениях артериального давления прогрессивно нарастают по мере роста в постнатальном периоде. Такой эффект амплификации описан для симптоматической артериальной гипертензии, аналогичный эффект может наблюдаться и в случаях эссенциальной гипертензии.

В исследовании Tian J.Y., проведенном среди взрослых китайцев в возрасте $46,2 \pm 9,9$ года, показано, что значительно более высокий индекс массы тела (ИМТ) наблюдался у лиц с низкой массой тела при рождении [19]. Yang Z. и соавт. обнаружили, у женщин Китая, родившихся в самые голодные годы (1959, 1960 и 1961) был более ИМТ и более высокая распространенность избыточной массы тела во взрослом возрасте по сравнению с женщинами, родившимися в 1964 г. [20]. Al Salmi I., Hanpaw S. (2020) представили результаты перекрестного исследования связи веса при рождении и артериального давления среди взрослого населения Австралии. Среди 4502 респондентов выяснилось, что у лиц с массой тела при рождении менее 2,5 кг риск развития систолической артериальной гипертензии выше по сравнению с лицами, имевших нормальную массу тела при рождении. У женщин с низким весом при рождении среднее систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) было значительно выше, чем у женщин с нормальным весом тела при рождении. На каждый килограмм веса при рождении было прогнозируемое снижение САД на 1,59 (0,7, 2,5) мм рт. ст., $p = 0,001$ и ДАД на 0,85 (0,2, 1,5) мм рт. ст., $p = 0,001$ после поправок на возраст, размер тела, физическую активность, статус курения, потребление алкоголя и социально-экономические факторы. Среди мужчин на каждый килограмм веса при рождении наблюдалось снижение САД на 1,74 (0,7, 2,8) мм рт. ст., $p = 0,002$ и 1,06 (0,3, 1,9) мм рт. ст. $p = 0,008$ с учетом корректировки на все смешивающие факторы [21].

В исследовании Ediriweera D.S. и соав. (2017) изучалась связь низкой массы тела при рождении с развитием гипертонии во взрослом возрасте после поправки на другие потенциальные факторы риска гипертонии у жителей Шри-Ланки. По данным линейной логистической регрессии выявлены значительные ассоциации низкой массы тела при рождении с высоким САД ($OR = 2,89$; 95% ДИ = 1,0–8,25; $P = 0,04$) и гипертонией ($OR = 3,15$; 95% ДИ = 1,17–9,35; $P = 0,03$), но не с высоким ДАД ($OR = 0,75$; 95% ДИ = 0,22–2,16; $P = 0,62$), когда эффект низкой массы тела при рождении изучался после поправки на все другие потенциальные факторы риска [22]. Проведенный метаанализ, обобщающий 27 оригинальных исследований, продемонстрировал обратную линейную связь между массой тела при рождении и последующим риском гипертонии [23]. Liang J. и соавт. сообщают, что риск гипертонии снизился по мере увеличения веса при рождении примерно до 3,80 кг. По сравнению с участниками с весом при рождении 3,43–3,80 кг, участники с весом при рождении $< 2,88$ кг были связаны с 25% более высоким риском гипертонии ($HR 1,25$; 95% ДИ (1,18–1,32)).

Кроме того, участники с массой тела при рождении $< 2,88$ кг и индексом массы тела ≥ 30 кг/м² имели самый высокий риск [HR 3,54; 95% ДИ (3,16–3,97); $p < 0,0001$] по сравнению с пациентами с массой тела при рождении от 3,43 до 3,80 кг и индексом массы тела от 18,5 до 25,0 кг/м². Эти ассоциации в значительной степени согласовывались при стратифицированном анализе и анализе чувствительности. Авторы заключают, что более низкая масса тела при рождении нелинейно коррелирует с более высоким риском гипертонии, а масса тела при рождении в пределах 3,43–3,80 кг может представлять собой порог риска. Низкая масса тела при рождении может ассоциироваться с ожирением у взрослых, что значительно увеличивает риск гипертонии [24]. Влияние массы тела новорожденных детей на артериальное давление рассматривают вместе с нарушениями центральной нервной системы. Так, была предложена гипотеза, которая заключалась в том, что различного рода поражения участков мозга ведут к увеличению артериального давления. В антенатальном периоде из-за разных факторов риска, снижающих массу тела плода, с большей вероятностью под высоким влиянием находится гипоталамус, который играет существенную роль в регуляции артериального давления. При возникновении у плода гипоксии может наблюдаться ликворная гипертензия в области III желудочка, где расположены многие структуры лимбико-ретикулярного комплекса и сосудистые сплетения, продуцирующие спинномозговую жидкость, что может вести к увеличению уровня катехоламинов в крови с соответствующими вегетативными сдвигами, что напрямую влияет на повышение артериального давления [25].

Одно из центральных мест в регуляции артериального давления занимают почки. Было отмечено, что ренальные механизмы являются пусковым фактором для повышения артериального давления у маловесных детей. Отмечается корреляция между числом нефронов и массой тела новорожденных, так, на каждый недостающий 1 кг массы тела при рождении ребенка приходится около 8 г дефицита массы обеих почек [11]. Отсюда следует, что из-за данного дефицита происходят отклонения в формировании почечной паренхимы, что означает снижение числа нефронов, формирование гипопластической дисплазии, а главное — повышение артериального давления. Есть мнение, что риск возникновения эссенциальной гипертензии во

взрослом состоянии находится в обратной зависимости от степени выраженности дефицита нефронов на момент рождения [26].

Накапливаются доказательства связи между низкой массой тела при рождении и риском развития сахарного диабета (СД) 2 типа [27]. Исследование 1991 г. показало, что мужчины с наименьшей массой тела при рождении ($< 2,5$ кг) почти в семь раз чаще страдают непереносимостью глюкозы или страдают СД2, чем я. п. с наибольшей массой тела при рождении ($> 4,3$ кг) [28]. В проспективном исследовании Xia Q. et al. (2018) изучалось влияние массы тела при рождении у 11 515 мужчин и 13 569 женщин с развитием ожирения, СД. По сравнению со средней массой тела при рождении (3100 г), скорректированные ОР для общего ожирения на исходном уровне, связанные с 10-м, 30-м, 70-м и 90-м процентиллями массы тела при рождении, составили 0,73 (95% ДИ 0,67–0,79), 0,89 (95% ДИ, 0,86–0,92), 1,32 (95% ДИ, 1,25–1,39) и 1,53 (95% ДИ, 1,40–1,67) соответственно. Было выявлено, что повышенный риск СД2 наблюдался для лиц, родившихся с низким весом (< 2500 г) по сравнению с массой тела при рождении 2500–3499 г с исходного уровня (отношение рисков [HR] = 1,17; 95% ДИ = 0,92–1,49) и с рождения (HR = 1,29; 95 % ДИ 1,07–1,54), тогда как ОР для гипертонии с исходного уровня и рождения были 1,13 (95% ДИ 1,01–1,27) и 1,20 (95% ДИ 1,11–1,30) соответственно. Риск заболеваний снижался при увеличении массы тела при рождении до ~ 4000 г; дальнейшее увеличение веса при рождении не принесло дополнительных преимуществ [29].

Данные проведенного метаанализа исследований в период с 1980 по октябрь 2016 г. свидетельствуют о том, что масса тела при рождении J-образно связана с риском развития СД2 и ССЗ и это более выражено среди женщин. Самый низкий риск развития СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонии наблюдался при весе от 3,5 до 4,0, от 4,0 до 4,5 и от 4,0 до 4,5 кг соответственно (рис. 1, 2) [30].

Другой метаанализ был на направлен на выявление взаимосвязи «доза-реакция» между массой тела и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Было обнаружено, что отношение массы тела к подтипам сердечно-сосудистых заболеваний имеет U-образную форму, поскольку масса тела ниже ~ 2500 г и выше ~ 4000 г положительно влияет

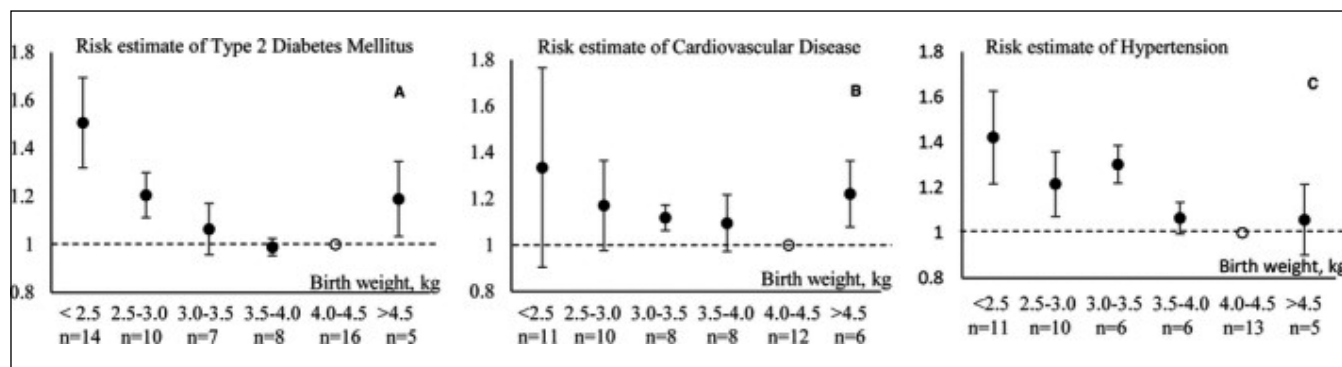


Рисунок 1. Связь между весом при рождении и сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертонией [30]

Figure 1. Dependence between low birth weight and diabetes mellitus type II, cardiovascular diseases and hypertension [30]

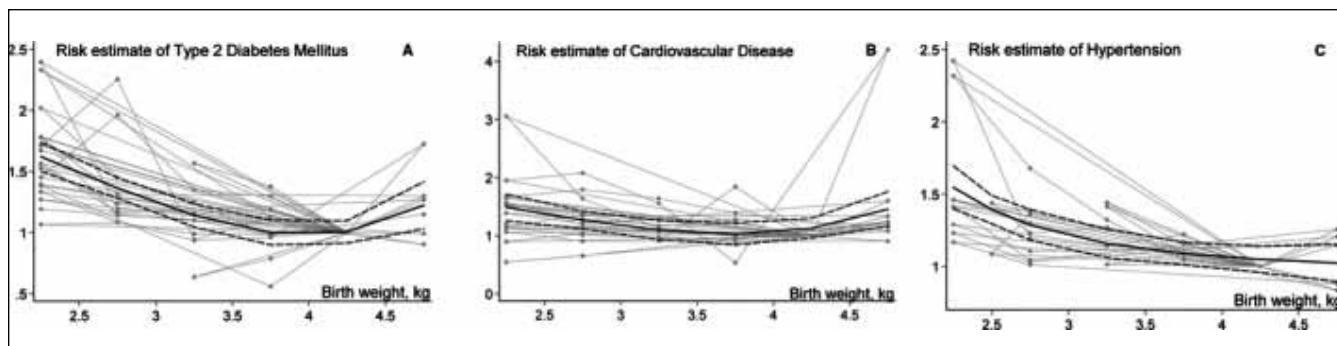


Рисунок 2. Зависимость «доза-реакция» между весом при рождении и сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертонией [30]

Figure 2. «Dose-reaction» dependence between low birth weight and diabetes mellitus type II, cardiovascular diseases and hypertension [30]

на риск сердечно-сосудистых заболеваний (OR = 1,14 = 95% CI 1,03–1,27 и OR = 1,08; 95% ДИ 0,99–1,18 соответственно). Что касается подтипов ССЗ, низкий вес при рождении был напрямую связан с повышенным риском ишемической болезни сердца (OR = 1,15; 95% CI 1,02–1,29) и инсульта (OR = 1,28; 95% CI 1,05–1,55), в то время как высокая масса тела при рождении была связана с повышенным риском фибрилляции предсердий у взрослых [31]. В работе Liang J. et al (2021) участники с массой тела при рождении $\leq 2,85$ кг имели более высокий риск ИБС (HR = 1,23, 95% ДИ 1,15–1,32), инсульта (HR = 1,19, 95% ДИ 1,03–1,37) и сердечной недостаточности (HR = 1,28, 95% ДИ: 1,11–1,48) по сравнению с лицами, родившимися с массой 3,41–3,79 кг. Авторы демонстрируют значительную взаимосвязь между массой тела при рождении и индексом массы тела (ИМТ) взрослого человека с ИБС ($p < 0,001$) и сердечной недостаточностью ($p < 0,001$), что свидетельствует о самом высоком риске для тех, кто имел массу тела при рождении $\leq 2,85$ кг и ИМТ ≥ 30 кг/м². (HR = 1,96, 95% ДИ: 1,70–2,25 и HR = 2,39, 95% ДИ: 1,77–3,22 соответственно) [24]. Роль массы тела при рождении также оценивалась для прогнозирования событий сердечно-сосудистых заболеваний при наличии традиционных факторов риска с использованием трех существующих уравнений прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний: одного индекса массы тела (ИМТ) и двух лабораторных моделей. Низкая масса тела при рождении (< 6 фунтов) была значимо связана со всеми определениями исхода ССЗ в однофакторном анализе (HR = 1,086, $p = 0,009$). LBW был значимым ковариатом в модели на основе ИМТ (HR = 1,128, $p < 0,0001$), но не в моделях на основе липидов. Данное исследование указывает на нелинейную обратную связь между массой тела при рождении и риском сердечно-сосудистых заболеваний с порогом 3,41–3,79 кг для наименьшего риска. Более того, низкая масса тела при рождении может взаимодействовать с ожирением у взрослых, повышая риск ИБС и сердечной недостаточности [32].

Высказывается мнение о том, что есть взаимосвязь между низкой массой тела у новорожденных с последующим риском нарушений липидного обмена, что ведет к риску возникновения атеросклероза. В одном из исследований было отмечено, что показатели общего уровня сывороточного холестерина, холестерина, липопротеинов низкой плотности, апопротеина В были высокими у тех взрослых, которые имели ОНМТ или ЭНМТ при рождении [33].

Одним из факторов риска возникновения сердечно-сосудистой патологии является нарушение в коагуляционной системе крови. Заслуживает внимания тот факт, что уровень фибриногена и VII фактора в плазме крови у взрослых, родившихся с низкой массой тела или имевших дефицит массы в возрасте 1 года, находится на высоком уровне. По данным исследований было выявлено, что у мужчин 59–70 лет, которые родились с ОНМТ, средние показатели сывороточного фибриногена и VII фактора составили соответственно 3,18 г/л и 118%, а у мужчин, при рождении у которых была нормальная масса тела, эти же показатели составили 3,05 г/л и 109%, а различия в уровне плазменного фибриногена между мужчинами, имевшими массу тела в 1 год 12,3 кг и выше и массу 8,2 кг и ниже, были статистически эквивалентны повышению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно на 40%.

Есть мнение о большем риске смертности у маловесных детей выше во взрослом возрасте от сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование Osmond C. показало, что у мужчин и женщин в возрасте 20–74 лет, родившихся менее 2500 г, показатель смертности от кардиоваскулярной патологии выше: он достигал 96 у мужчин и 80% у женщин, а у родившихся с нормальной массой тела данные показатели составили 69 и 51% соответственно [34]. Отсроченный риск нарушений в сердечно-сосудистой системе связывают с таким понятием, как «программирование». Данный термин обозначает процесс, в связи с которым какие-либо воздействия в критическом периоде развития могут иметь продолжительные или перманентные последствия. Организм наиболее всего подвержен программированию в период антенатального развития, именно в этом периоде происходят внутриутробное развитие плода, необратимые изменения структуры внутренних органов, которые в дальнейшем сказываются на здоровье человека.

Выводы

Таким образом, проблема рождения детей с ОНМТ и ЭНМТ является одной из ключевых в перинатологии и педиатрии в целом. Малый вес при рождении влияет на высокий рост заболеваемости и смертности среди детей, сопровождается изменениями, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы, а также центральной нервной системы, дыхательной системы и других органов.

Проведя анализ литературных источников, можно утверждать, что у детей, рожденных с низкой



массой тела, существенно выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом состоянии, чем у лиц, родившихся с нормальной массой тела.

Приведенные факты дают основания рассматривать задачу снижения частоты рождения детей с патологически обусловленной малой массой тела в качестве важного компонента первичной профилактики патологии сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых.

Ослопов В.Н.

<https://orcid.org/0000-000302901-0694>

Кущева А.В.

<https://orcid.org/0000-0003-4957-1763>

Хазова Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Ослопова Ю.В.

<https://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

ЛИТЕРАТУРА

1. Рахманкулова З.Ж., Хусенова Н.А., Шаназарова М.Б., Хамраева С.А. Приоритетные факторы риска развития маловесных детей с перинатальной гипоксией // Молодой ученый. — 2017. — № 3. — С. 261–265.
2. Шарипова М.К. Современные представления о энерготропной терапии новорожденных с задержкой развития // Педиатрия. — 2012. — № 1-2. — С. 115–117.
3. Ивахнишина Н.М., Супрун С.В., Дудукалов С.Г., Каргин В.П. Результаты диагностики внутриутробных и перинатальных инфекций у недоношенных маловесных детей // Журнал «Бюллетень». — 2014. — № 54. — С. 88–97.
4. Яцык Г.В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова, О.В. Тресорукова // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С. 45–49.
5. Внедрение новых перинатальных технологий в практику родовспоможения: сборник научных трудов научно-практической конференции кафедры неонатологии. Алматы, 2007. — С. 54–59.
6. Ахмадеева Э.Н. Коэффициент развития по шкале КАТ/КЛАМС у детей, перенесших неонатальную реанимацию / Э.Н. Ахмадеева, А.Я. Валиулина, Л.Р. Нурлыгаянова // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XII конгресса педиатров России. — М., 2008. — С. 18.
7. Тарасова Т.Ю. Влияние врожденных инфекций на здоровье детей с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Ю.Тарасова. — Ижевск, 2012. — 25 с.
8. Slancheva B., Mumdzhev H. Small for gestational age newborns: definition, etiology and neonatal treatment // Akush. Ginekol. (Sofia). — 2013. — Vol. 52 (2). — P. 25–32.
9. Виноградова И.В., Краснов М.В. Постнатальная адаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела // Вестник Чувашского университета. — 2010. — № 3. — С. 63–69.
10. Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Давыдовский А.А. и др. Некоторые аспекты современных представлений о механизмах формирования и развития патологии сердца у детей первого года жизни // Детские болезни сердца и сосудов. — 2004. — № 2. — С. 51–56.
11. Kelmanson I.A. An impact of birth weight on postnatal body and organ growth capacity in infants under one year of age // Gen Diagn Pathol. — 1996. — Vol. 141 — P. 345–351.
12. Kelmanson I.A., Adrianov A.V., Zolotukhina T.A. Low birth weight and risk of cardiac arrhythmias in children // J Cardiovasc Risk. — 1998. — Vol. 5. — P. 47–51.
13. Hales CN, Barker D.J. The thrifty phenotype hypothesis // Br Med Bull. — 2001. — Vol. 60. — P. 5–20.
14. Prentice A.M., Moore S.E. Early programming of adult diseases in resource poor countries // Arch Dis Child. — 2005. — Vol. 90. — P. 429–432.
15. Whincup P.H., Cook D.G., Shaper A.G. Early influence on blood pressure: a study of children aged 5–7 years // BMJ. — 1989. — Vol. 299. — P. 587–591.
16. Law C.M., Barker D.J.P., Bull A.R., Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure // Arch Dis Child. — 1991. — Vol. 66. — P. 1291–1295.
17. Barker D.J.P., Osmond C., Golding J. et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease // BMJ — 1989. — Vol. 298. — P. 564–567.
18. Barker D.J.P., Godfrey K.M., Osmond C., Bull A. The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life // Paediatr Perinat Epidemiol. — 1992. — Vol. 6. — P. 35–44.
19. Tian J.Y., Cheng Q., Song X.M. et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults // Eur J Endocrinol. — 2006. — Vol. 155. — P. 601–607.
20. Yang Z., Zhao W., Zhang X. et al. Impact of famine during pregnancy and infancy on health in adulthood // Obes Rev. — 2008. — Vol. 9 (Suppl. 1) — P. 95–99.
21. Al Salmi I., Hannawi S. Birth weight is inversely correlated with blood pressure: population-based study // J Hypertens. — 2020 — Vol. 38 (11) — P. 2205–2214.
22. Ediriweera D.S., Dilina N., Perera U. et al. Risk of low birth weight on adulthood hypertension — evidence from a tertiary care hospital in a South Asian country, Sri Lanka: a retrospective cohort study // BMC Public Health. — 2017. — Vol. 17 (1) — P. 358.
23. Mu M., Wang S.F., Sheng J. et al. Birth weight and subsequent blood pressure: A meta-analysis // Arch Cardiovasc Dis. — 2012. — Vol. 105 — P. 99–113.
24. Liang J., Xu C., Liu Q. et al. Association between birth weight and risk of cardiovascular disease: Evidence from UK Biobank // Nutr Metab Cardiovasc Dis. — 2021. — Vol. 31 (9) — P. 2637–2643.
25. Smart J.L. Critical periods in brain development. The childhood environment and adult disease / Eds. G.R. Bock, J. Whelan. — Chichester: Wiley, 1991. — P. 109–128.
26. Mackenzie H.S., Lawler E.V., Brenner B.M. Pathogenesis and pathophysiology of essential hypertension. Congenital oligonephropathy: the fetal flaw in essential hypertension? // Kidney Int Suppl. — 1996. — Vol. 55. — P. 30–34.
27. Chong E., Yosypiv I.V. Developmental programming of hypertension and kidney disease [электронный ресурс] // Int J Nephrol. — 2012. — Vol. 2012. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516001/pdf/IJN2012-760580.pdf>
28. Xiao X., Zhang Z.X., Cohen H.J. et al. Evidence of a relationship between infant birth weight and later diabetes and impaired glucose regulation in a Chinese population // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31 — P. 483–487.
29. Xia Q., Cai H., Xiang YB. et al. Prospective cohort studies of birth weight and risk of obesity, diabetes, and hypertension in adulthood among the Chinese population // J Diabetes. — 2019. — Vol. 11 (1). — P. 55–64.
30. Knop M.R., Geng T.T., Gorny A.W. et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies [электронный ресурс] // J Am Heart Assoc. — 2018. — Vol. 7 (23). — P. e008870. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405546/pdf/JAH3-7-e008870.pdf>
31. Mohseni R., Mohammed S.H., Safabakhsh M. et al. Birth Weight and Risk of Cardiovascular Disease Incidence in Adulthood: a Dose-Response Meta-analysis // Curr Atheroscler Rep. — 2020. — Vol. 22 (3) — P. 12.
32. Smith C.J., Ryckman K.K., Barnabei V.M. et al. The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative // Nutr Metab Cardiovasc Dis. — 2016. — Vol. 26 (3). — P. 239–245.
33. Barker D.J.P., Martyn C.N., Osmond C. et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life // BMJ. — 1993. — Vol. 307. — P. 1524–1527.
34. Osmond C., Barker D.J.P., Winter P.D. et al. Early growth and death from cardiovascular disease in women // BMJ. — 1993. — Vol. 307. — P. 1519–1524.

УДК 612.171.7

Е.В. ХАЗОВА, О.В. БУЛАШОВА

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Значение определения адренореактивности организма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Контактная информация:

Хазова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova_elena@mail.ru

В статье представлен обзор проведенных исследований по изучению активности симпто-адреналовой системы у пациентов сердечно-сосудистого континуума. В анализируемых публикациях показано превышение величины β -адренореактивности мембраны эритроцита (β -АРМ) у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма, сердечной недостаточностью в сравнении с здоровыми лицами. Показаны особенности течения и развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с инфарктом миокарда различного уровня β -АРМ. Продемонстрирована динамика уровня β -АРМ у пациентов с резистентной АГ после почечной денервации, пациентов с инфарктом миокарда в течение года. Выявлен уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед., при котором риск прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, повышается (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28–23,37; $p = 0,024$). Представлены корреляции у пациентов с ХСН величины β -АРМ с ШОКС, частотой сердечных сокращений, данными 6-минутного теста ходьбы. Приведены данные изучения β -АРМ и полиморфизма генов ADRB1 и ADRB2. Представлена прогностическая значимость определения адренореактивности организма по величине β -адренорецепции клеточных мембран для определения индивидуальной чувствительности организма к β -адреноблокаторам. Полученные в ходе исследований ассоциации позволяют предполагать генетическую предрасположенность к гиперактивации САС и использовать β -АРМ для персонализированного подбора дозировки β -адреноблокатора.

Ключевые слова: адренореактивность организма, сердечная недостаточность, β -АРМ, симпто-адреналовая система.

(Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В. Значение определения адренореактивности организма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 20–25)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-20-25

E.V. KHAZOVA, O.V. BULASHOVA

Kazan State Medical University, Kazan

Significance of determining the body's adrenergic reactivity in patients with chronic heart failure

Contact details:

Khazova E.V. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases named after Prof.

S.S. Zimnitsky

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova_elena@mail.ru

The article provides an overview of the studies of sympathoadrenal system activity in the patients of cardiovascular continuum. The analyzed publications show an excess of β -APM in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease, rhythm disturbances, and heart failure in comparison with healthy individuals. The features of the course and development of cardiovascular system complications in patients with myocardial infarction at various β -APM levels are shown. The dynamics of β -APM level was demonstrated in patients with resistant hypertension after renal denervation and patients with myocardial infarction during a year. The level of β -ARM $\geq 49,53$ conv. units is revealed at which the risk of CHF progression increases in patients with MI (OR 5,48; 95% CI 1,28–23,37; $p = 0,024$). Correlations of β -APM value with SHORC, heart rate, data of a 6-minute walking test in CHF patients are presented. The data of the β -APM and polymorphism of the ADRB1 and ADRB2 genes studies are presented. The prognostic significance of determining the adrenergic reactivity by the value of β -adrenergic reception of cell membranes for determining the individual sensitivity of the organism



to β -adrenergic blockers is shown. The associations obtained suggest a genetic predisposition to SAS hyperactivation and β -APM use for personalized selection of the β -adrenergic blocker dosage.

Key words: adrenergic reactivity of the body, heart failure, β -APM, sympatho-adrenal system.

(For citation: Khazova E.V., Bulashova O.V. Significance of determining the body's adrenergic reactivity in patients with chronic heart failure. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 20–25)

Гиперсимпатикотония вносит существенный вклад в патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) и оказывает влияние на прогноз пациентов с ХСН [1, 2]. Активация симпатико-адреналовой системы (САС) на начальном этапе формирования ХСН имеет положительное адаптивно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако продолжительная гиперсимпатикотония способствует прогрессированию ХСН вследствие повышенной потребности миокарда в кислороде, прямого кардиотоксического действия избыточного количества катехоламинов, а также возрастающей нагрузки на миокард и уменьшения плотности β -адренорецепторов (АР) в цитоплазматической мембране клетки [3].

Экспериментальные исследования последних десятилетий позволяют считать, что эритроциты могут отражать системные проявления активности САС и демонстрировать общие закономерности изменений мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов [4]. Адренергические механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы разнообразны и представляют определенные диагностические трудности. Адренореактивность организма может быть оценена как прямым, так и косвенным методом. Стрюк Р.И. и Длусской И.Г. (2003) разработали экспресс-метод идентификации адренореактивности организма, в основе которого лежит определение β -адренореактивности мембраны эритроцита (β -АРМ). Предложенный метод по степени десенситизации АР к длительному или регулярному воздействию высоких концентраций катехоламинов отражает функциональное состояние САС. Основной эффект катехоламинов опосредуется β -АР и приводит к стимуляции энергетической системы клеток и их органной специфичности вследствие активации системы G-белок — аденилатциклаза, цАМФ и гуанозинтрифосфат. Длительная или сильная стимуляция катехоламинами может приводить к изменению количества и функционального состояния. Процесс десенситизации АР протекает в несколько стадий. Первоначально разобщается рецептор и комплекс G-белок-аденилатциклазы без уменьшения количества АР на поверхности мембраны. В дальнейшем при продолжении действия избыточного количества катехоламинов возможна секвестрация (удаление, интернализация) АР с поверхности мембраны. Прекращение действия агониста может способствовать восстановлению АР, при продолжении же воздействия катехоламинов неизбежен распад АР. Нормативные диапазоны величины β -АРМ были определены эмпирическим путем Стрюк Р.И. и Длусской И.Г. (2003) и не превышают 20 усл. ед. Активность уровня катехоламинов во взаимосвязи с уровнем β -адренореактивности организма (β -АРМ) изучалась в серии работ. Выявлена корреляция между показателем десенси-

тизации и уровнем адреналина у пациентов с нормальным уровнем адренореактивности организма: по мере увеличения концентрации адреналина крови связь усиливалась [5]. Ассоциация содержания катехоламинов с десенситизацией β -АР изучалась и у пациентов с ХСН [6, 7].

Исследования β -АРМ последних лет проведены при различных заболеваниях сердечно-сосудистого континуума.

Артериальная гипертензия и β -АРМ

Стрюк Р.И. и Длусская И.Г. выявили у пациентов с гипертонической болезнью II стадии двухкратное по сравнению с нормой превышение уровня β -АРМ [8]. Буновой С.С. (2009) определена связь β -адренореактивности с гендерными и возрастными аспектами пациентов с артериальной гипертензией (АГ), длительностью АГ, ангиопатией сетчатки. Было установлено, что дисбаланс нейрогуморального профиля пациентов с АГ с выраженной тревожностью, проявляется повышением уровня инсулина, гиперадренореактивностью организма и способствует повышению уровня триглицеридов и формированию атеросклероза [9]. Воробьевой О.В. и Дмитриевым А.О. (2014) показана прогностическая значимость β -АРМ у пациентов с атеротромботическим инсультом. Величина β -АРМ менее 50 усл. ед. идентифицировалась в качестве предиктора негативного исхода атеротромботического ишемического инсульта [10].

Зубановой И.В. и соавт. (2021) был исследован уровень адренореактивности организма у пациентов с резистентной к медикаментозной терапии АГ. Было показано, что после проведения ренальной денервации через 1 год уровень β -АРМ значительно повышался у всех пациентов в сравнении с исходным уровнем ($55,3 \pm 19,0$ усл. ед. и $43,8 \pm 19,9$ усл. ед.; $p = 0,008$). У пациентов, ответивших на ренальную денервацию, наблюдалось снижение уровня β -АРМ через 1 неделю ($43,5 \pm 20,3$ усл. ед. и $36,2 \pm 16,7$ усл. ед., $p = 0,028$). Сравнение величин β -АРМ через 1 неделю после ренальной денервации продемонстрировало статистически значимые различия в группе пациентов ответивших на почечную денервацию и пациентов, не ответивших на нее ($36,2 \pm 16,7$ усл. ед. и $51,0 \pm 14,5$ усл. ед., $p = 0,02$). Выявленные корреляции между уровнем β -АРМ через 1 неделю и уровнем систолического артериального давления (АД) ($r = 0,42$; $p < 0,05$), а также обратная корреляция со степенью снижения систолического АД и диастолического АД в отдаленные сроки ($r = -0,54$; $p < 0,05$), позволяют прогнозировать большее снижение АД у пациентов меньшими значениями β -АРМ, определенными через неделю после ренальной денервации. Выявлена корреляция на сроке наблюдения 1 неделя с значением разности массы миокарда левого желудочка через 2 года ($r = -0,36$; $p < 0,05$), что может

отражать зависимость регресса гипертрофии левого желудочка в отдаленные сроки от β -АРМ измеренного после вмешательства. Также уровень β -АРМ на 7 сутки после почечной денервации коррелировал в уровне ренина через 2 года ($r = -0,44$; $p < 0,05$), что позволяет прогнозировать степень снижения уровня ренина у пациентов при снижении β -АРМ, измеренного после вмешательства [11].

Нарушения ритма и β -АРМ

Нечаева Г.И., Москвина Ю.В. (2011) сообщают о выраженной гиперсимпатикотонии, которая сочеталась с статистически значимым высоким уровнем β -АРМ мембраны эритроцитов у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани по сравнению с здоровыми лицами. Авторы пришли к выводу, что гиперсимпатикотония, вероятно, является проаритмогенным фактором формирования жизнеугрожающих аритмий [12].

В работе Борисовой Е.В. с соавт. установлено, что высокие значения β -АРМ соответствуют повышенной активности САС и характеризуют гиперadrenergический вариант фибрилляции предсердий (ФП). Авторы делают заключение о возможности определения β -АРМ в комплексной оценке состояния симпатической вегетативной нервной системы у пациентов пароксизмальной формы ФП [13].

Афанасьев С.А. и коллеги (2019) изучали β -АРМ у пациентов с нарушениями ритма. Определены статистически значимые корреляции уровня β -АРМ с параметрами эхокардиоскопии: с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) ($r = -0,336$, $p = 0,021$); с конечным систолическим объемом ЛЖ ($r = 0,320$, $p = 0,039$). У пациентов с нарушениями ритма наблюдалась тенденция к увеличению β -АРМ по функциональным классам (ФК) ХСН: у пациентов I ФК ХСН — 25,88 (12,07; 46,37) усл. ед., пациентов II ФК ХСН — 30,54 (14,50; 43,36) усл. ед., пациентов III ФК ХСН — 37,74 (33,67; 41,81) усл. ед. ($p = 0,058$). У пациентов с наличием диастолической дисфункции наблюдалось снижение адренореактивности организма (33,04 (16,30; 47,29) усл. ед.) по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции (15,91 (11,10; 26,47) усл. ед.) ($p = 0,021$) [14].

Малкова М.И. и соавт. (2012) оценивали риск кардиальных осложнений по индексу Lee T.H. у пациентов с сердечной патологией, нуждающихся в оперативном лечении по поводу острого холецистита. Обнаружены статистически значимые различия величин β -АРМ у пациентов в зависимости от риска: без риска ($28,5 \pm 14,7$ усл. ед.), с низким риском ($37,1 \pm 13,08$ усл. ед.), со средним риском ($45,7 \pm 19,2$ усл. ед., по сравнению с лицами без риска $p < 0,05$), с высоким риском ($78,6 \pm 23,8$ усл. ед. по сравнению с лицами без риска $p < 0,05$) [15]. Авторами выявлена корреляционная зависимость между величиной β -АРМ и риском развития периоперационных кардиоваскулярных осложнений при внесердечных операциях ($r = 0,547$, $p < 0,001$) [15].

Ишемическая болезнь сердца и β -АРМ

В работе Аймагамбетовой А.О. и соавт. (2016) у пациентов инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST наблюдалось увеличение β -АРМ как при неосложненном течении ($34,07 \pm 1,6$ усл. ед.), так и у лиц с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы ($23,5 \pm 1,31$ усл. ед.) по сравнению с здоровыми лицами ($19,15 \pm 0,62$ усл. ед. ($p < 0,05$)). Авторы указывают на прогностическое

значение величины β -АРМ при ИМ: в случае низкой β -адренореактивности возрастает вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16.]. В работе Воробьевой Д.А. и соавт. (2020) пациенты с осложненным течением ИМ имели низкую β -АРМ (β -АРМ ≤ 20 усл. ед.), что свидетельствовало о высоком риске развития повторных ишемических событий вследствие повышенной чувствительности β -аАР к катехоламинам [17]. Повышение β -АРМ (> 20 усл. ед.), расценивалось как критерий благоприятного прогноза и свидетельствовало о включении «защитной» роли десенситизации, уменьшении количества β -адренорецепторов, что проявляется на органном и системном уровнях, включая сердечную мышцу [18].

Взаимосвязь β -АРМ с особенностями клинического течения ИМ с подъемом сегмента ST представлена в исследовании Воробьевой Д.А. с соавт. (2020). Так, у пациентов с ИМ госпитального периода медиана уровня β -АРМ была превышена в 2 раза как при нестенозирующем атеросклерозе, так и при обструктивном поражении коронарных артерий. Наблюдение показателей β -АРМ в стационаре продемонстрировало низкую вариабельность, несмотря на прием β -блокаторов, что по мнению авторов, свидетельствует о сохраняющейся длительной десенситизации адренорецепторов под действием катехоламинов. Выявлены у пациентов с обструктивным поражением одной коронарной артерии статистически значимые корреляции уровня β -АРМ с фракцией выброса ЛЖ ($r = 0,83$, $p = 0,0007$), уровня β -АРМ на 4-е сутки и риском GRACE ($r = 0,55$, $p = 0,03$) [17].

Динамика величины β -АРМ у пациентов с ИМ в течение года (при поступлении в палату интенсивной терапии, через 1 сут. после поступления, 6 и 12 месяцев после перенесенного индексного ОИМ) представлена в работе Ребровой Т.Ю. и соавт. (2021). В зависимости от изменения уровня β -АРМ на 1-е сутки после ИМ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я с увеличением β -АРМ, а 2-я с снижением, либо стабильной β -АРМ. На момент поступления в стационар уровень β -АРМ практически не различался в 1-й и 2-й группах и составлял 33,94 (23,57; 39,94) и 35,80 (26,15; 48,81) усл. ед. соответственно. Через 1 сут. в 1-й группе отмечено статистически значимое увеличение β -АРМ до 43,31 (32,53; 50,74) усл. ед. ($p = 0,001$), а во 2-й группе, напротив, снижение этого показателя до 30,78 (19,10; 38,76) усл. ед. ($p = 0,0001$). Межгрупповое сравнение значений β -АРМ через 1 сут. после госпитализации пациентов с острым ИМ показало, что β -АРМ во 2-й группе статистически значимо меньше исследуемого показателя в 1-й группе ($p = 0,02$). Сопоставление результатов определения β -АРМ через 6 месяцев после перенесенного ИМ позволяет сказать, что изменения этого показателя и в 1-й, и во 2-й группах оказались однонаправленными и характеризовались увеличением данного показателя. Однако если в 1-й группе прирост составил в среднем 10% и не был статистически значим относительно показателя в 1-е сутки, то во 2-й группе, напротив, увеличение β -АРМ было статистически значимым ($p = 0,005$) и составило уже 83%. Выявленные изменения показателя β -АРМ свидетельствует о том, что к 6 месяцам после перенесенного ИМ активность симпатического звена вегетативной системы у пациентов обеих групп стабилизируется на одном уровне, позволяющем поддерживать



функционирование сердечно-сосудистой системы [3].

Гарганеева А.А. и соавт. (2021) выявили связь повышенных значений β -АРМ у пациентов острого периода ИМ с развитием острой левожелудочковой недостаточности и нарушениями ритма сердца. Установлено, что для пациентов с повышенными значениями показателя β -АРМ характерен больший объем поражения сердечной мышцы: индекс нарушения локальной сократимости был значительно выше среди обследованных с повышенным уровнем β -АРМ (1,5 (1,22; 1,75) усл. ед.), чем в группе пациентов с нормальным показателем (1,12 (1,0; 1,56) усл. ед.) ($U = 157,5$, $p = 0,032$). Объем поражения сердечной мышцы находит отражение в кратном повышении концентрации биомаркеров некроза в крови, визуализации большего числа зон гипо- и акинеза, фракции выброса левого желудочка при эхокардиографическом исследовании. У пациентов с повышенным уровнем β -АРМ фракция выброса ЛЖ была ниже (51,0 (46,5; 59,0) %) в сравнении с пациентами с нормальным уровнем β -АРМ (58,0 (52,0; 63,0) %) ($p = 0,042$). В остром периоде ИМ острые нарушения ритма сердца встречались в 36,4% случаев ($n = 4$) пациентов с нормальным уровнем β -АРМ и в 54,9% случаев ($n = 28$) пациентов с повышенным уровнем β -АРМ. При этом у пациентов с повышенной β -АРМ наблюдалась тенденция увеличения случаев желудочковой экстрасистолии высоких градаций (III–IV по Lown) ($p = 0,056$). Желудочковая экстрасистолия высоких градаций и/или желудочковая тахикардия у пациентов с повышенной β -АРМ регистрировалась значительно чаще, чем у пациентов с нормальными значениями β -АРМ (33,3%, $n = 17$) ($p = 0,026$). Анализ фоновой патологии показал, что среди пациентов с повышенным уровнем β -АРМ лиц с артериальной гипертензией (АГ) почти в полтора раза было больше в сравнении с лицами нормальным уровнем β -АРМ (90,2%, $n = 46$) (63,6%, $n = 7$) ($p = 0,044$) [19].

У пациентов с ИМ с повышенным значением β -АРМ (более 20 усл. ед.) определялись уровни маркеров некроза миокарда в крови выше, чем у пациентов с уровнем β -АРМ (2–20 усл. ед.): КФК (1210,0 (425,5; 2852,5) ед./л и 498,0 (181,0; 1054,0) ед./л соответственно, $p = 0,009$; КФК-МВ (134,0 (61,5; 331,5) ед./л и 54,0 (30,0; 181,0) ед./л соответственно, $p = 0,032$; тропонин I ((1,3 (0,2; 1,8) нг/мл и 24,1 (9,9; 68,0) нг/мл соответственно, $p = 0,001$) [20].

Пациенты с уровнем β -АРМ более 20 усл. ед. отличалась более частым развитием острой левожелудочковой недостаточности (33,3%; $p = 0,026$), а также наличием артериальной гипертензии в анамнезе до развития индексного ИМ (90,2%; $p = 0,044$) [20].

ХСН и β -АРМ

Исследование β -АРМ у пациентов с ХСН выявило статистически значимое превышение величины β -АРМ по сравнению с группой сравнения Ме 16,3 (5,3; 42,1) усл. ед. и Ме 9 (4; 43) усл. ед., соответственно ($p < 0,05$) [21]. Обнаружены различия средних величин β -АРМ у пациентов ХСН ишемической этиологии (42,9 усл. ед., по сравнению с пациентами с ХСН неишемической этиологии (22,5 усл. ед., $p < 0,05$). У 42% пациентов с ХСН на фоне АГ величина β -АРМ превышала 20 усл. ед. [22]. Величина β -АРМ у пациентов с ХСН женского пола незначительно была превышена по сравнению с мужчинами [23]. Данные согласуются с Буновой С.С. и соавт., — у пациентов с гипертонической болезнью

уровень β -АРМ был выше у женщин старше 40 лет [24].

Корреляционный анализ продемонстрировал ассоциацию величины β -АРМ с шкалой клинического состояния (ШОКС) пациента с ХСН ($r = 0,44$, $p < 0,05$); частотой сердечных сокращений ($r = 0,62$, $p < 0,05$); данными 6-минутного теста ходьбы ($r = -0,51$, $p < 0,05$) [22]. Основным вариантом гипертрофии ЛЖ у пациентов уровнем β -АРМ более 20 усл. ед. было эксцентрическое ремоделирование (79%), масса миокарда ЛЖ была увеличена ($p < 0,05$). Величина β -АРМ коррелировала с ШОКС ($r = 0,37$, $p < 0,05$), фракцией выброса ЛЖ ($r = 0,28$, $p < 0,05$), с размером правого желудочка ($r = 0,20$, $p < 0,05$). Данным 6-минутного теста ходьбы отрицательно коррелировала с величиной β -АРМ ($r = -0,43$, $p < 0,05$) [21].

Исследование β -адренореактивности организма у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) продемонстрировало повышение показателя β -АРМ в среднем в 2 раза у пациентов с ХСН в сочетании ХОБЛ, по сравнению с величиной β -АРМу пациентов с ХСН без ХОБЛ (55,4 $\pm$ 18,8 и 29,5 $\pm$ 8,5 ед. соответственно, $p < 0,05$).

Уровень β -АРМ изучался у пациентов с ХСН различной степени тяжести: пациенты II и III ФК ХСН — по 61% случаев имели нормальный уровень адренореактивности, тогда как у всех пациентов IV ФК ХСН β -АРМ было достоверно снижено по сравнению с пациентами II и III ФК ($p < 0,05$) [22]. В работе Александренко В.А. и соавт. (2019) также анализировался уровень β -АРМ и степень тяжести ХСН у пациентов с перенесенным ранее ИМ. Величина β -АРМ была выше у пациентов с ХСН более высоких градаций, начиная со IIА стадии ХСН (61,8 (47,5; 74,8) усл. ед. по сравнению с пациентами I стадии ХСН (48,7 (39,0; 65,2) усл. ед., $p = 0,037$). Полученные результаты демонстрируют диагностическую ценность показателя адренореактивности организма и предполагают использовать показатель β -АРМ в качестве нового биомаркера для оценки тяжести ХСН у пациентов, перенесших ИМ [25].

Варианты клинического течения ХСН у пациентов, перенесших ИМ и величина показателя β -АРМ изучались Гарганеевой А.А. и коллегами (2020). Выявлено, что у пациентов с прогрессирующим течением ХСН после перенесенного ИМ наблюдалось снижение адренореактивности (повышением величины β -АРМ 58,8 (50,9; 78,0) усл. ед., что существенно превышало аналогичный показатель у пациентов стабильного течения ХСН (β -АРМ = 46,8 (38,0; 66,3) усл. ед., $p = 0,025$). Авторы на основании проведенного ROC-анализа, заключают, что уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. можно рассматривать в качестве маркера прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ (чувствительность — 92,3%, специфичность — 62,2%). Величина β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. определяемая у пациентов, после перенесенного ранее ИМ ассоциируется с увеличением риска прогрессирования ХСН (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28–23,37; $p = 0,024$) [26]. Снижение адренореактивности организма по мере ухудшения течения сердечной недостаточности зарегистрировано в исследовании Газизяновой В.М. (2016). Корреляционный анализ значений β -адренорецепции клеточных мембран и 6-минутного теста продемонстрировал уменьшение дистанции по мере снижения β -адренореактивности организма (повышения величины β -АРМ) ($r = 0,42$ у пациентов с ХСН, $r = 0,39$ у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ,

$p < 0,05$); β -АРМ и ШОКС ($r = 0,53$ у пациентов с ХСН, $r = 0,27$ у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ, $p < 0,05$) [23.]

Бета-адреноблокаторы и β -АРМ

Линник С.А., Наурбиевой Е.Н. и Пономаревой Е.П. (2007) наблюдали снижение адренореактивности организма у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Комбинированная терапия β -адреноблокатором и стандартной терапии язвенной болезни способствовала статистически значимому повышению β -АРМ [27].

Коробова А.А. (2009) фиксировала у пациентов с ранними нарушениями церебрального кровообращения при АГ и высоким уровнем β -АРМ на фоне применения небиволола статистически значимое улучшение системной и мозговой гемодинамики, а также изменение неврологического и нейропсихического статуса [28].

Красюковой В.А. (2010) изучение показателей адренореактивности рецепторов клеточной мембраны позволило разработать способ прогнозирования состояния эндотелиальной функции у пациентов АГ в сочетании с сахарным диабетом, принимающих гипотензивные препараты [29].

У пациентов с ХСН и пароксизмальной формой ФП с преобладающим симпатическим типом вегетативной нервной системы (ВНС) длительный прием соталола сопровождался повышением чувствительности адренорецепторов при сохранении достигнутой целевой ЧСС / значимым снижением чувствительности β -АРМ на 17,4% с 31,94 усл. ед. до 26,41 усл. ед. У пациентов с ХСН вагуснообусловленной пароксизмальной формой ФП регистрировалась тенденция к снижению чувствительности β -АРМ с 11,54 до 11,26 усл. ед. У пациентов с ХСН и пароксизмальной формой ФП со смешанным типом ВНС (без преобладания какого-либо тонуса ВНС) лечение соталолом приводило к снижению чувствительности β -АРМ на 12,3% (с 44,22 до 38,78 усл. ед.) [30.] Авторы делают заключение о возможности комплексной оценки состояния симпатической составляющей ВНС у пациентов пароксизмальной формы ФП в качестве скринингового показателя индивидуальной чувствительности к бета-адреноблокаторам определять β -АРМ, позволяющего прогнозировать ожидаемый терапевтический эффект соталола. [13].

Полиморфизм генов ADRB1, ADRB2 и β -АРМ

Аллельные вариации гена бета-адренорецепторов (ADRB1, ADRB2) детерминируют характер рецепторного ответа, в том числе в условиях гиперактивации САС.

У пациентов с ФП и ХСН установлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа Ser49Ser гена ADRB1 с высокими значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов. Вместе с тем в данном исследовании не было обнаружено ассоциации β -АРМ с носительством гомо- или гетерозиготного генотипа полиморфизма Arg389Gly [14]. В другом исследовании проведенный генетический анализ в отношении полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 у пациентов с ИМ не выявил статистически значимых различий в носительстве генотипов и аллелей данного полиморфизма у пациентов с нормальным уровнем β -АРМ и у пациентов с повышенным уровнем β -АРМ [20].

Исследование полиморфизма гена ADRB1 показало, что высокие показатели β -АРМ (32,5 (14,6; 47,3) усл. ед.) преимущественно были носителями

гомозиготного генотипа 145AA rs1801252 по сравнению пациентами гетерозиготного генотипа 145AG (16,3 (11,7; 31,5) усл. ед.) ($p = 0,042$) [14].

При изучении полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 были обнаружены существенные различия среди пациентов с нормальными и повышенными значениями β -АРМ в остром периоде ИМ. Выявлено, что пациенты с уровнем β -АРМ более 20 усл. ед. были преимущественно носителями генотипа CC полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 ($n = 29$; 56,9%; $p = 0,043$), в то время как группе пациентов с нормальным уровнем β -АРМ чаще встречались носители генотипа CG ($n = 8$; 72,7%) (ОШ = 4,29; 95% ДИ 1,06–19,01; $p = 0,045$). Вместе с тем носительство аллеля G значительно чаще наблюдалось среди пациентов с нормальными значениями показателя β -АРМ (81,8 и 43,1% соответственно) (ОШ = 5,93; ДИ 1,16–30,25; $p = 0,043$). Обнаруженные ассоциации могут свидетельствовать о возможной генетической предрасположенности к гиперактивации САС, а также указывать на необходимость дальнейшего изучения полиморфизмов и уровня экспрессии гена ADRB1 у пациентов с высокими индивидуальными величинами β -АРМ, установленными в остром периоде ИМ [20].

Исследование полиморфизмов гена ADRB2 в локусах 16 и 27 во взаимосвязи с показателем β -АРМ показало, что в группе пациентов ХСН со сниженной β -адренореактивностью организма все пациенты с ХСН имели генотип Gly16Gly гена ADRB2. Пациенты генотипа Glu27Glu гена ADRB2 статистически значимо чаще встречались в группе пациентов со сниженным показателем β -АРМ — 23,7% в сравнении с пациентами с нормальным параметром β -АРМ — 10% и группой сравнения — 10,7% ($p < 0,05$). У пациентов генотипа Glu27Glu наблюдалось более тяжелое течение ХСН в группе со сниженной β -АРМ (IV ФК — 22%, III — 56%, II — 22%), при сопоставлении с группой с нормальным уровнем β -АРМ (III ФК — 80%, II — 20%). У пациентов со сниженной β -АРМ наблюдались более высокие значения частоты сердечных сокращений по сравнению пациентами нормального уровня β -АРМ ($99,6 \pm 34,72$ и $87,8 \pm 18,63$ ударов в минуту, $p < 0,05$) [21].

Таким образом, повышение активности САС сопровождается увеличением циркулирующих катехоламинов в крови и развитием защитной десенситизацией адренорецепторов мембран эритроцитов, значение β -АРМ при этом увеличивается, а адренореактивность организма снижается. Актуальным направлением признается определение β -АРМ в качестве скринингового метода, также для прогнозирования течения сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ проведенных исследований позволяют заключить, что определение показателя β -АРМ эритроцитов крови может применяться для персонализированного подхода определения чувствительности организма к β -адреноблокаторам. Доступность метода открывает значительные перспективы для оценки функционального состояния β -АР по величине β -АРМ у пациентов кардиологического профиля в рутинной клинической практике. Полученные ассоциации могут указывать на наличие взаимосвязи между уровнем β -АРМ и состоянием рецепторного аппарата САС сердца, что позволяет предполагать генетическую предрасположенность к гиперактивации САС. Следовательно, перспективными представляются исследования взаимосвязей между состоянием адренореактивности и генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата клеток.

Хазова Е.В.<https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>.**Булашова О.В.**<http://orcid.org/0000-0002-7228-5848>**ЛИТЕРАТУРА**

1. Brahmabhatt D.H., Cowie M.R. Heart failure: classification and pathophysiology // *Medicine*. — 2018. — Vol. 46 (10). — P. 587–593.
2. Antoine S., Vaidya G., Imam H. et al. Pathophysiologic Mechanisms in Heart Failure: Role of the Sympathetic Nervous System // *The American Journal of the Medical Sciences*. — 2017. — Vol. 353 (1). — P. 27–30.
3. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко В.А. и др. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годовичное наблюдение // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93 (1). — С. 44–48.
4. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н. и др. Значение определения адренореактивности организма и полиморфизмов гена β -адренорецептора в развитии ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность*. — 2013. — Т. 1 (75). — С. 34–39.
5. Базян А.С. Физиологическая роль аутоадренорецепторов. — М.: Наука, 1991. — 159 с.
6. Красникова Т.Л. Бета-2-адренорецепторная система лимфоцитов человека при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и действии лекарственных препаратов: автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 1993. — 59 с.
7. Bristow M.R., Ginsburg R., Minobe W. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failure human hearts // *New Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307 (2). — P. 205–211.
8. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.
9. Бунова С.С. Гипертоническая болезнь: нарушение психонейрогуморальных взаимоотношений и способы их коррекции: автореф. дис. ... докт. биол. наук / С.С. Бунова. — Омск, 2009. — 46 с.
10. Воробьева О.В., Дмитриев А.О. Прогнозирование течения и исхода атеротромботического инсульта на основании оценки активности адренорецепторов эритроцитов и клинической картины // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2014. — Т. 8 (2). — С. 52–56.
11. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства // *Кардиология*. — 2021. — Т. 61 (8). — С. 32–39.
12. Нечаева Г.И. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани, на фоне приема магния оротат // *Кардиология*. — 2011. — № 3. — С. 54–57.
13. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. и др. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88 (1). — С. 35–39.
14. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Борисова Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB1 с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24 (7). — С. 47–52.
15. Булашова О.В., Малкова М.И. Адренореактивность как прогностический критерий периперационных кардиальных осложнений при внесердечных операциях // *Казанский медицинский журнал*. — 2012. — Т. 93, № 2. — С. 177–181.
16. Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А. и др. Стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // *Наука и здравоохранение*. — 2016. — № 5. — С. 131–141.
17. Воробьева Д.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25 (5). — С. 3735.
18. Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии // *Практическая медицина. Кардиология*. — 2013. — Т. 3 (13). — С. 20–23.
19. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А. и др. Взаимосвязь бета-адренореактивности эритроцитов и особенностей течения острого инфаркта миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний [электронный ресурс]. — URL: <https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/909/569>
20. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А. и др. Ассоциация показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов при инфаркте миокарда с генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. — 2021. — Т. 2 (1). — С. 32–39.
21. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., Кравцова О.А. Значение определения адренореактивности организма и полиморфизмов гена B2-адренорецептора в развитии ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Журнал сердечная недостаточность*. — 2013. — Т. 14, № 1. — С. 34–39.
22. Булашова О.В., Ослопов В.Н., Хазова Е.В. Адренореактивность у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Практическая медицина*. — 2011. — Т. 4 (52). — С. 72–74.
23. Газизянова В.М., Булашова О.В., Насыбуллина А.А. и др. Кардиопульмональный синдром и адренореактивность организма // *Казанский медицинский журнал*. — 2016. — № 97 (6). — С. 864–869.
24. Бунова С.С., Остапенко В.А., Николаев Н.А. Артериальная гипертензия и адренореактивность: особенности у больных с ожирением // *Бюлл. СО РАМН*. — 2008. — Т. 1 (129). — С. 77–81.
25. Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адренореактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Сибирский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 34 (2). — С. 79–83.
26. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25 (1). — С. 3407.
27. Линник С.А., Наурбиева Е.Н., Пономарева Е.П. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на вариабельность ритма сердца и адренореактивность у больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Кардиология*. — 2007. — № 4. — С. 41–44.
28. Коробова А.А. Динамика когнитивных и эмоциональных нарушений при лечении начальной дисциркуляторной энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии бетаблокаторами в зависимости от адренореактивности // *Неврология*. — 2009. — Т. 13, № 1 (46). — С. 107–112.
29. Красюкова В.А. Клинико-патогенетические особенности сочетания артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа и фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Красюкова. — Воронеж, 2010. — 22 с.
30. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. и др. Оценка бета-адренореактивности при симпатикотонических и ваготонических нарушениях у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола // *Сибирский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 30, № 1. — С. 71–75.

УДК 159.922.7

В.М. ГАНУЗИН

Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

Влияние психотравмирующих факторов в детском и подростковом возрасте на их жизненную парадигму (обзор)

Контактная информация:**Ганузин Валерий Михайлович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования**Адрес:** 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, **тел.:** +7 (4852) 35–66–92, **e-mail:** vganuzin@rambler.ru

В статье рассматриваются вопросы влияния школьной среды и педагогического процесса на психическое и физическое здоровье школьников. Дается обзор современных отечественных и зарубежных исследований по обеспечению психологической безопасности образовательно-воспитательной среды. Рассматриваются вопросы психологической безопасности школьного климата, дидактогении, педагогического насилия, буллинга, виктимизации, суицидальных ситуаций и факторы, способствующие их возникновению.

Ключевые слова: психологическая безопасность, школьный климат, дидактогения, педагогическое насилие, буллинг, виктимизация, суицидальное поведение.

(Для цитирования: Ганузин В.М. Влияние психотравмирующих факторов в детском и подростковом возрасте на их жизненную парадигму (обзор). Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 26–31)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-26-31

V.M. GANUZIN

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

The influence of psychotraumatic factors in childhood and adolescence on the life paradigm (review)

Contact details:**Ganuzin V.M.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics**Address:** 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, Russian Federation, 150000, **tel.:** +7 (4852) 35–66–92, **e-mail:** vganuzin@rambler.ru

The article examines the influence of the school environment and the pedagogical process on the mental and physical health of schoolchildren. An overview of the modern Russian and foreign research on ensuring the psychological safety of the educational environment is given. The issues of psychological safety of the school climate, didactogeny, pedagogical violence, bullying, victimization, suicidal situations and the factors contributing to their occurrence are considered.

Key words: psychological safety, school climate, didactogeny, pedagogical violence, bullying, victimization, suicidal behavior.

(For citation: Ganuzin V.M. The influence of psychotraumatic factors in childhood and adolescence on the life paradigm (review). Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 26–31)

Действие психотравмирующих факторов в детском и подростковом возрасте, по данным большинства авторов, влияет на их жизненную парадигму. При этом обнаружена связь между фактами «детской психологической травмы» и последующей

подверженности буллингу, с одной стороны, и высокими суицидологическими рисками у лиц, имевшими подобный опыт в прошлом, с другой [1]. Помимо социальных, экономических, нравственных, гендерных, возрастных и других аспектов, немалый



вклад в их жизненную траекторию вносят такие факторы, как психологическая безопасность образовательной среды, школьный климат, педагогическое насилие, дидактогения, буллинг и викимизация [2–5].

Образовательная среда является важным аспектом, влияющим на состояние психического здоровья учеников и учителей. Если в школе созданы условия, при которых невозможно психологическое насилие, отсутствует виктимизация и буллинг со стороны учителей и со стороны сверстников, такая среда положительно влияет на формирование внутренних ресурсов сопротивления деструктивным воздействиям. Большой вклад в обеспечении психологической безопасности детей и подростков в условиях педагогического процесса вносит школьный климат [6, 7].

Создание благоприятного школьного климата является главной задачей администрации школы и значимым фактором, способствующим укреплению состояния психического и физического здоровья участников образовательного процесса.

Школьный климат включает чувство безопасности в школе, социальные отношения между учителем и учащимися, а также наличие положительных или отрицательных взаимоотношений учеников между собой.

Исследования Riekie H., Aldridge J.M., Afari E. показали тесную взаимосвязь между восприятием учениками школьного климата и самооценкой собственного благополучия. Авторы выявили конкретные элементы школьного климата, которые могли повлиять на взаимодействие здоровья и развития подростков. Были проведены два опроса: один для оценки восприятия учащимися особенностей школьного климата, а другой — для оценки благополучия, устойчивости и моральной идентичности учащихся для 618 учеников 11 класса в 15 школах. Полученные результаты указали на статистически значимые и положительные взаимосвязи между факторами школьного климата и каждой из трех конечных переменных — благополучием, устойчивостью и моральной идентичностью подростков. Кроме того, между факторами школьного климата и благополучием учащихся были обнаружены косвенные связи, в значительной степени опосредованные сопротивляемостью. По данным авторов, полученные результаты исследования могут быть использованы для руководства школами в создании осознанной, целеустремленной среды, которая рождает хорошо сбалансированных, позитивных, устойчивых граждан с сильной моральной идентичностью [8].

Среди основных составляющих школьного климата, прямо или косвенно связанных с распространенностью буллинга, выделяют школьную безопасность (нормы и правила, физическую и субъективно ощущаемую учениками безопасность), ощущение связи со школой, причастности к ней (переживаемое как учениками, так и их родителями), а также социальные отношения (как между учителями и учениками, так и учеников друг с другом). Формирование образовательной среды как безопасного пространства признается частью интегральной миссии школы, и большинство исследователей все чаще обращаются к школьному климату как к конструкту, который дает возможность предсказать распространенность буллинга и одновременно стать точкой приложения усилий для его предотвращения [6].

Определенный вклад в психическое здоровье учащихся вносит и педагогическое насилие. По данным Matusov E., Sullivan P., существуют различные формы психо-социального педагогического насилия, приносящие вред здоровью, физических, социальных, эмоциональных и психологических болей или угрозы таких болей, которые являются либо средством, либо неслучайным побочным продуктом образования, используемым на систематической основе. Это может проявиться как насильственная реакция у учащихся и учителей, в определенных учебных заведениях, направленная против других учащихся или учителя [9].

Педагогическое насилие является фактом образовательной деятельности. Достижение образовательных результатов педагогами часто связано с пренебрежением к потребностям личности школьника, его унижением, принуждением, оскорблением. Педагогическое насилие как властное отношение учителя к ребенку сопровождается психологическим, эмоциональным насилием, агрессией со стороны педагога.

Синдром педагогического насилия способствует возникновению отклонений в здоровье детей. Возникновение синдрома педагогического насилия связано с личностными особенностями педагога. Недостаточный уровень самосознания и неразвита рефлексия учителя приводят к достижению им педагогических результатов через использование насилия в педагогическом процессе. Я-концепция педагога определяет его личностную установку (аттитюд), которая связана с проявлениями эмоций в деятельности и их регуляцией. Низкий уровень эмпатии влияет на коммуникации учителя в процессе деятельности. Педагогическое общение деформируется нервно-психической неустойчивостью педагога, его конфликтностью в отношениях с учащимися. Личностная тревожность вызывает конфликтные отношения в педагогической деятельности и приводит к защитным реакциям, сопровождающимся использованием насилия [10].

В материале, представленном Фокиной М.В. и Чумаковой С.А., обобщены данные качественной комплексной психологической помощи в 150 случаях переживания последствий педагогического насилия участниками образовательного процесса в школах и колледжах. Рассмотренные случаи педагогического насилия связаны с открытыми и скрытыми конфликтами, обусловленными психологическим насилием педагога по отношению к учащемуся (унижение, оскорбление, публичное отвержение, обесценивание, навешивание негативных ярлыков, предвзятость). Показано, что педагогическое насилие выступает вариантом психологического насилия, при котором автор насильственных действий переносит ответственность за насильственные действия на мнимые или реальные недостатки жертв насилия и оправдывает насильственные действия внешними причинами. Авторами описан психологический профиль педагога, склонного к систематическому педагогическому насилию [11].

Нами предложен термин «синдром педагогического насилия», под которым понимается ухудшение состояния здоровья школьников под воздействием неадекватных педагогических взаимоотношений.

Синдромом легитимного педагогического насилия мы обозначили введение утвержденных министерством программ школьного образования, которые школьники не могут усвоить в силу своих физиологических и психических особенностей раз-

вития, в результате чего появляются отклонения в состоянии здоровья.

Синдромом административного педагогического насилия — возникновение отклонений в состоянии здоровья у детей, связанных с введением администрацией школы незаконных программ, обязательных и факультативных занятий, замену одних уроков другими по профилю школы, введение обязательного посещения школьниками начальных классов групп продленного дня и т. д.

Синдромом авторитарного педагогического насилия — возникновение отклонений в состоянии здоровья у детей, проявляющихся при непосредственном контакте учителя и ученика в условиях педагогического процесса. У школьников мы выделили ряд общих признаков, характерных для синдрома авторитарного педагогического насилия. К ним относятся страхи, изоляция, разочарование, чувство «заслуженности» жестокого обращения, агрессивное поведение, психосоциальная дезадаптация [3, 12].

Среди работ по влиянию педагогического процесса на состояние здоровья школьников особое место занимают исследования различных форм дидактогении. Влияние неадекватного педагогического процесса и «жесткого» поведения учителя в различных критических ситуациях нередко приводит к возникновению дидактогении [3, 13]. В основе любых форм дидактогений всегда лежит конфликт, в результате которого ученик получает психическую травму по вине педагога, которая может трансформироваться в невроз и требует срочной консультации у клинического психолога или лечения у психотерапевта.

По данным профессора Мирошниченко А.А., дидактогения как термин редко употребляется в лексиконе педагогического сообщества и профессиональной деятельности учителей. Но она реально присутствует, и различные проявления педагогического насилия существуют на всех уровнях образования. Их объем и динамику в современных условиях невозможно оценить, так как в системе образования их мало кто пытается измерить [14].

Детский психотерапевт и педагог Бердышев И.С. в Санкт-Петербурге организовал отделение и проводил реабилитацию подростков с дидактогенией. По тяжести и течению он подразделял дидактогении на легкие, среднетяжелые и тяжелые формы. По длительности течения на: острую — с коротким эпизодом, подострую — с повторением эпизода дидактогении и хроническую — систематическую дидактогению [15].

По данным отечественных и зарубежных авторов, буллинг (запугивание, издевательства) является проблемой во многих школах по всему миру. Феномен рассматривается как нежелательное явление в образовании, и во многих случаях снижение уровня издевательств является целью национальной и местной политики в области образования. На практике степень, с которой происходят издевательства, сильно различается в разных классах. Часть этих различий может объясняться управлением издевательствами со стороны учителей.

Виктимизация (лат. *victima* — жертва) — процесс или конечный результат превращения в жертву преступного посягательства лица или группы лиц. В исследованиях Oldenburg B., Van Duijn M., Sentse M. и соавт. была показана связь между характеристиками учителя и виктимизацией (превращения в жертву) учеников в начальных классах

школы. Были опубликованы данные анкетирования 3385 учащихся начальной школы и 139 их учителей (средний возраст = 43,9 лет) с использованием регрессионного анализа Пуассона для объяснения степени виктимизации школьников в классе. Анализ результатов показал более высокий уровень виктимизации в классах у учителей, которые считали, что запугивания школьников сверстниками не зависело от их вмешательства [16].

Виктимизация в школе оказывает неблагоприятное воздействие на психическое и физическое здоровье учащихся. В своей работе авторы подчеркивают тесную связь между виктимизацией школ и низким субъективным факторам здоровья. При анкетировании 39% учеников сообщили, что подвергались издевательствам, а 16% испытали межличностное насилие. Пострадавшие дети сообщали о вдвое большем количестве психосоматических проблем, более низком уровне удовлетворенности жизнью и снижении HRQoL (Health-related Quality of Life) — качества жизни, связанного со здоровьем с течением времени, по сравнению с детьми без опыта виктимизации. Укрепление самоэффективности учеников и благоприятный школьный климат смогли уменьшить последствия виктимизации для здоровья [17].

Schwartz D. и соавт. изучили доказательства того, что виктимизация сверстников в детстве является ведущим индикатором интернализации поведенческих проблем и диагностических отклонений в подростковом возрасте. В исследовании приняли участие 388 детей (198 мальчиков, 190 девочек). Средний возраст детей, подвергшихся виктимизации со стороны сверстников, составил 8,5 лет. Проблемы интернализации оценивались с помощью контрольного списка проблем поведения, который составляли матери в течение 9 лет подряд, а структурированное клиническое интервью проводилось с участниками летом после окончания средней школы (через 10–11 лет после оценки виктимизации). Анализ результатов показал корреляцию между группой детей, подвергшихся виктимизации, и группой подростков с проблемами психологического созревания (интернализацией) в старшем возрасте [18].

В исследовании Wormington S. и соавт. показано прямое влияние виктимизации со стороны сверстников на поведение подростков в школе и употребление алкоголя. Ими проведен опрос 2808 подростков из средней и 6821 из старшей школы, которые сами сообщали о виктимизации сверстников в школе, академических результатах (школьные оценки, прогулы) и употреблении алкоголя в течение всей жизни и в последние 30 дней. Авторы представили двухгрупповые модели структурных уравнений, которые выявили: прямые и косвенные пути от виктимизации сверстников к антиобщественной академической деятельности, прямые и косвенные эффекты от виктимизации сверстников до употребления алкоголя, косвенные влияние школы на употребление алкоголя в течение всей жизни [19].

Буллинг в детстве. Буллинг (от англ. *bullying* — «запугивание», «издевательство», «травля») — это агрессия одних детей против других, когда имеют место неравенство сил и жертва показывает, как сильно ее это задевает. Запугивание является проблемой во многих школах по всему миру. Это рассматривается как нежелательное явление в образовании, и во многих случаях снижение уровня издевательств является целью национальной и



местной политики в области образования. Главная стратегия в предотвращении буллинга в современной российской школе должна включать: усиление взаимопомощи среди детей, доверие в классе, продвижение общественной компетентности, повышение функционирования навыков толерантности у агрессоров и защита от опасностей [2].

Профилактика буллинга и виктимизации среди детей и подростков может служить профилактикой тяжелых последствий травли для их психического, физического и социального благополучия в будущем [20, 21]. Это подтверждают результаты исследования, полученные Menrath I. и соавт. По их данным, 39% обследованных учащихся подвергались издевательствам в школе, а 16% испытали межличностное насилие. В данной группе школьников были выявлены психосоматические проблемы и более низкое качество жизни связанных с ними [17].

Williford A., Boulton A.J., Jenson J.M. провели исследование по предотвращению издевательства среди 1077 учащихся по специальной Молодежной программе при переходе детей из начальной в среднюю школу. Авторами выявлено, что большинство школьников, участвующих в данной программе, перешло из статуса «вовлеченности» в статус «неучастия», по сравнению с учениками в контрольной группе. Хулиганы в начальной школе с более высоким уровнем депрессивных симптомов реже, чем другие ученики, переходили в «неучастный» статус в первый год средней школы. Учащиеся, которые придерживались более антиобщественного отношения, были более склонны к статусу «хулигана-жертвы», чем к статусу «неучастия» во время перехода в среднюю школу [22].

Serdiouk M., Berry D., Gest S.D., Oldenburg B. и др. выявили взаимосвязь между высоким уровнем запугивания и деструктивными отношениями между учителем и учеником. В группе школьников, у которых были нормальные взаимоотношения с учителем, отмечался более низкий уровень буллинга и виктимизации. А учителя, которые не использовали запугивание школьников при обучении, сообщали о меньшем количестве учеников-хулиганов в своих классах [16, 23].

Brendgen M., Poulin F. считают, что издевательства в школах имеют серьезные последствия для приспособления жертв буллинга в будущей жизни. Авторами было проведено лонгитудинальное исследование учащихся и молодежи в возрасте от 12 до 22 лет. Участники исследования сообщили о своей виктимизации в школе в возрасте от 12 до 17 лет и своей виктимизации на рабочем месте в возрасте 22 лет. Они также сообщили о своих мыслях и чувствах, связанных с депрессией, и о положительном факторе при поддержке дружбы. Оценивали реактивную и проактивную агрессию и отказ от тревоги в возрасте 12 лет. Моделирование структурного уравнения данной группы показало, что отказ от тревоги в возрасте 12 лет предсказывал виктимизацию со стороны сверстников в школе и дальнейшую виктимизацию и усиление симптомов депрессии на работе. Их исследования подтверждают, что подростки, имеющие в анамнезе виктимизацию, часто становятся жертвами и в зрелом возрасте [24].

Влияние деструктивных факторов на взрослую жизнь. По данным Меринова А.В., Алексеевой А.Ю., Заваловой Е.Р., 45% девушек и 46% юношей когда-либо в жизни подвергались буллингу, из них 5% девушек и 8% юношей переживали «регулярный буллинг», что в целом говорит о широкой

распространенности данного феномена. Девушки и юноши из исследуемой группы в большей степени были подвержены различным видам насилия (эмоциональное, физическое, сексуальное) в детстве относительно групп контроля.

При оценке суицидологических характеристик изучаемых групп были выявлены следующие статистически значимые показатели. В исследуемых группах более 50% девушек и 48,5% юношей имели мысли о возможности совершения суицида. Обдумывали способ совершения суицида 45,5% девушек и 42,8% юношей (в группе контроля — 26,1 и 10%), составляли план самоубийства 24,3% девушек и 17,1% юношей (против 8,7 и 0% контроля соответственно), отметили наличие суицидальной попытки в анамнезе 18,7% девушек (в контроле — 7,1%). На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что буллинг может являться «промежуточным» этапом потенциально высокого риска аутоагрессивного поведения и может быть отнесен к предикторам суицидального поведения [1].

Исследования Катан Е.А. показали, что издевательства в школе внесли значительный вклад в возникновение суицидальных мыслей как у юношей, так и у девушек. А первые попытки суицидов и членовредительства среди детей, перенесших жестокое обращение, появлялись у них в возрасте 7–12 лет. Также дети этого возраста обнаруживали повышенный уровень депрессии, безнадежности и низкой самооценки. Анализ полученных данных позволил автору сделать вывод, что данный возрастной период очень уязвим к воздействию факторов эмоционального насилия: третированию, терроризированию и запугиванию ребенка [25].

Это подтверждается исследованием Katie A. и соавт., которые считают, что неблагоприятные детские переживания приводят к риску суицида и требуют комплексной профилактики по их возникновению. Авторы предлагают использовать программу «Национальная линия жизни по предотвращению самоубийств (National Suicide Prevention Lifeline)», включающую 160 кризисных центров, доступных любому, кто находится в суицидальном кризисе или эмоциональном стрессе [26].

Norman R.E. и соавт. выявили статистически значимые связи между физическим насилием, эмоциональным насилием, пренебрежением, депрессивными расстройствами и попытками самоубийства детьми и подростками. Авторы считают, что осознание серьезных долгосрочных последствий жестокого обращения с детьми должно способствовать лучшему выявлению тех, кто подвергается риску, и разработке эффективных мер по защите детей от насилия [27].

Банников Г.С., Вихристук О.В., Федунина Н.Ю. при анализе скрининга 6000 подростков, в том числе 3502 девушек и 2498 юношей, у 36,5% выявили предположительную группу риска по актуальным и потенциальным факторам развития суицидального поведения. При этом 15,47% опрошенных из группы риска имели умеренную или тяжелую степень переживания безнадежности. В зависимости от сочетания актуальных и потенциальных факторов в группе риска, они выделили 4 подгруппы, прогностически различающиеся по степени тяжести психического состояния и необходимости экстренного вмешательства: индивидуальное консультирование, пролонгированная психологическая или медицинская помощь [28].

В современной литературе имеются данные о том, как психотравмирующие факторы в детском и подростковом возрасте влияют на жизненную траекторию молодежи и взрослых в будущем. Исследования Brendgen M., Poulin F. подтверждают, что подростки, имеющие в анамнезе виктимизацию, часто становятся жертвами и в зрелом возрасте [25].

Проведенное исследование Поповой И.П. выявило уровень социально-психологического самочувствия и факторы, детерминирующие суицидальное поведение обучающихся в суворовском военном училище. Проведено тестирование суицидальных наклонностей среди 158 суворовцев 1 и 2 курсов. Были выявлены факторы, обуславливающие суицидальное поведение среди курсантов. Ими являлись: ощущение себя «лишним в семье», постоянное чувство необъяснимой тревоги, чувство незащищенности, ухудшение психофизиологического состояния. Чем выше был уровень социально-психологического самочувствия обучающихся, тем ниже риск возникновения суицидального поведения [29].

Campbell-Sills L., Stein M.B., Kessler R.C., Rosellini A.J., Sampson N.A., Ursano R.J., Afifi T.O., Colpe L.J., Schoenbaum M., Heeringa S.G., Nock M.K., Sareen J., Sun X., Jain S. в своих исследованиях показали, что виктимизация и буллинг в детском возрасте были связаны с суицидальным поведением среди солдат-новобранцев. После всесторонней коррективной работы на другие факторы риска авторы считают, что более частое физическое нападение со стороны сверстников в детстве связано с повышением шансов возникновения суицидальных мыслей на всю жизнь. Авторы показали, что частые словесные запугивания в детстве были связаны с повышенным риском возникновения идей, планирования, попытки и претворения замысла суицида среди солдат-новобранцев. Авторы считают, что признание этих взаимосвязей и их профилактика могут помочь военнослужащим в мероприятиях по снижению риска суицида [30].

При обсуждении данной проблемы Юрасов В.В. и соавт. высказали мнение, что наибольший удельный вес суицидов (около 70%) приходится на военнослужащих по призыву и требует усиления профилактики данного явления именно с этой группой солдат-новобранцев [31]. А Федак Е.И. и Мишин Р.В. утверждают, что системная профилактическая работа со всеми категориями военнослужащих, проводимая в воинских частях и подразделениях на современном этапе их развития, не позволяет полностью предотвратить суицидальные происшествия [32, 33].

Дубовая А.В., Ярошенко С.Я., Прилуцкая О.А. в своей работе показали, что различные формы проявлений стресса в детском возрасте оказывают значительное влияние на развитие ткани растущего мозга. Изменение уровней глюкокортикоидов нарушает баланс нейротрофинов и может являться причиной нарушения когнитивных функций, а также развития различных неврологических и психиатрических заболеваний во взрослом возрасте. Однако существует обратное влияние нейротрофинов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, то есть их антистрессовый эффект. В то же время существуют методики, позволяющие модулировать уровень синтеза нейротрофинов посредством модификации диеты, умственной активности, режима дня и т. д., что следует использовать для снижения негативного воздействия стресса, в том числе в детском возрасте [34].

Выводы

Проблема влияния психотравмирующих факторов в детском и подростковом возрасте является актуальной для многих школ в различных странах мира. Она носит полидисциплинарный характер и требует учитывать влияние деструктивного поведения в школьных коллективах на качество жизни детей, подростков и возникновение суицидальных планов в различные периоды жизни. В свою очередь, психосоматические и невротические расстройства у школьников часто связаны не только с негативными взаимоотношениями между учителем и школьником, сверстниками, но и с личностью родителей, принимающих значимую роль в формировании личности ребенка, его реакции на буллинг, педагогическое насилие, развитие дидактогении и возникновение суицидальных попыток [3]. Поэтому устранение психотравмирующих факторов среди детей и подростков может служить профилактикой тяжелых последствий для их психического, физического и социального благополучия в будущем.

Ганузин В.М.

<https://orcid.org/0000-0002-7436-6182>

ЛИТЕРАТУРА

1. Меринов А.В., Алексеева А.Ю., Завалова Е.Р. Жертвы буллинга: анализ воспитательных паттернов и суицидологического статуса // Суицидология. — 2020. — № 11 (2). — С. 33–41. DOI: 10.32878/suiciderus.20-11-02(39)-33-41
2. Барбина В.Д., Слепухина Г.В. Проблемы буллинга в образовательной среде // Современная наука. — 2019. — № 12 (2). — С. 236–330.
3. Ганузин В.М. Синдром педагогического насилия как форма дидактогении // Медицинская психология в России. — 2013. — № 5 (5). — С. 15. DOI: 10.24411/2219-8245-2013-15150
4. Ивлева Е.В., Кожемякина О.А., Микляева А.В., Рудыхина О.В. Психосоциальные ресурсы здоровья учащейся молодежи в отечественных и зарубежных эмпирических исследованиях // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. — СПб., 2017. — № 186. — С. 19–31.
5. Калягин В.А., Овчинникова Т.С. Внутренняя картина дефекта и дидактогении обучающихся с ограниченными возможностями здоровья // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. — 2020. — № 198. — С. 115–122.
6. Новикова М.А., Реан А.А. Влияние школьного климата на возникновение травли: отечественный и зарубежный опыт исследования // Вопросы образования. — 2019. — № 2. — С. 78–97.
7. Габер И.В., Зарецкий В.В. Методологические и теоретические основания обеспечения психологической безопасности образовательно-воспитательной среды // Вопросы психического здоровья детей и подростков. — 2019. — № 2 (19). — С. 121–131.
8. Rekie H., Aldridge J.M., Afari E. The Role of the School Climate in High School Students' Mental Health and Identity Formation: A South Australian Study // British Educational Research Journal. — Feb, 2017. — № 43 (1). — С. 95–123.
9. Matusov E., Sullivan P. Pedagogical violence. Integrative Psychological and Behavioral Science. — 2020. — Vol. 54 (2). — P. 438–464. DOI: 10.1007 / s12124-019-09512-4
10. Ковалева Е.А. Педагогическое насилие, его причины и способы преодоления // Психология человека в образовании. — 2019. — № 1 (2). — С. 146–157. DOI: 10.33910/2686-9527-2019-1-2-146-157
11. Фокина М.В., Чумаков С.А. Феноменология педагогического насилия // Международный журнал экспериментального образования. — 2020. — № 3. — С. 47–52. — URL: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=11964> (дата обращения: 02.11.2021).
12. Ганузин В.М. Буллинг, дидактогения и синдром педагогического насилия в отечественных и зарубежных исследованиях // Вопросы психического здоровья детей и подростков. — 2020. — № 20 (4). — С. 106–114.
13. Худик В.А., Фесенко Ю.А. Дидактогения как ошибки воспитания и обучения детей и подростков // Вестник Череповецкого государственного университета. — 2015. — № 7. — С. 147–151.
14. Мирошниченко А.А. Комплексная оценка деятельности учителя как условие профилактики дидактогении // Вопросы психического здоровья детей и подростков. — 2017. — № 17 (2). — С. 162–163 (приложение). — URL: <http://www.acpp.ru/sbornik.pdf> (дата обращения: 27.10.2021).
15. Бердышев И.С. Дидактогенические ситуации в практике



детского психиатра. Социальная работа: теория, методы, практика. Материалы интернет-конференций и семинаров Выпуск 1. Проблемы здорового развития ребенка и детская психотравма. — СПб., 2012. — С. 4–9. — URL: <http://homekid.ru/family/v12012psyhotravma> (дата обращения: 27. 10. 2021).

16. Oldenburg B., Van Duijn M., Sentse M., Huitsing G., Van der Ploeg R., Salmivalli C., Veenstra R. (2015) Teacher Characteristics and Peer Victimization in Elementary Schools: A Classroom-Level Perspective // *Journal of Abnormal Child Psychology*. — 2015. — Vol. 43 (1). — P. 33–44.

17. Menrath I., Prüssmann M., Müller-Godeffroy E., Prüssmann C., Ravens-Sieberer U., Ottova-Jordan V., Thyen U. Subjective health, school victimization, and protective factors in a high-risk school sample // *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*. — Jun, 2015. — Vol. 36 (5). — P. 305–312. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000168

18. David Schwartz, Jennifer E. Lansford, Kenneth A. Dodge, Gregory S. Pettit, John E. Bates. Peer victimization during middle childhood as a lead indicator of internalizing problems and diagnostic outcomes in late adolescence // *J. Clin Child Adolesc Psychol*. — 2015. — Vol. 44 (3). — P. 393–404. DOI: 10.1080/15374416.2014.881293

19. Stephanie Wormington, Kristen G. Anderson, Ashley Schneider, Ashley Schneider, Kristin L. Tomlinson, Sandra A. Brown. Peer Victimization and Adolescent Adjustment: Does School Belonging Matter? May 2014 // *Journal of School Violence*. — Vol. 15 (1). DOI: 10.1080/15388220.2014.922472

20. Zych I., Farrington D., Llorent V.J., Ttofi M.M. Protecting Children against Bullying and its Consequences. — London: Macmillan Publishers, 2017.

21. Vergara G.A., Stewart J.G., Cosby E.A., Lincoln S.H., Auerbach R.P. Non-suicidal self-injury and suicide in depressed adolescents: impact of peer victimization and bullying // *Journal of Affective Disorders*. — 2019. — Vol. 245. — P. 744–749. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.084

22. Williford A., Boulton A.J., Jenson J.M. Transitions between subclasses of bullying and victimization when entering middle school // *Aggressive Behavior*. — Vol. 40 (1). — P. 24–41. DOI: 10.1002/ab.21503

23. Serdiouk M., Berry D., Gest S.D. Teacher-Child Relationships and Friendships and Peer Victimization across the School Year // *Journal of Applied Developmental Psychology*. — 2016. — Vol. 46. — P. 63–72. DOI: 10.1016/j.appdev.2016.08.001

24. Mara Brendgen & François Poulin. Continued Bullying Victimization from Childhood to Young Adulthood: a Longitudinal

Study of Mediating and Protective Factors // *Journal of Abnormal Child Psychology*. — 2018. — Vol. 46. — P. 27–39. DOI: 10.1007/s10802-017-0314-5

25. Катан Е.А. Использование международного опросника неблагоприятного детского опыта для выявления психотравмирующих факторов в детском и подростковом возрасте // Вопросы психического здоровья детей и подростков. — 2020. — № 20 (1). — С. 112–120.

26. Katie A., Ports. Adverse Childhood Experiences and Suicide Risk: Toward Comprehensive Prevention // *American Journal of Preventive Medicine*. — 2017. — Vol. 53. — P. 400–403. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.03.015

27. Norman R.E., Byambaa M., Butchart A., Scott J., Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis // *PLOS Med*. — 2012. — Vol. 9 (11). — P. 1–31. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001349

28. Банников Г.С., Вихристук О.В., Федунина Н.Ю. Применение технологии выявления факторов риска развития суицидального поведения среди подростков и молодежи // Психологическая наука и образование. — 2018. — № 23 (4). — С. 91–101. DOI: 10.17759/pse.2018230409

29. Попова И.П. Влияние социально-психологического самочувствия на суицидальное поведение обучающихся суворовского военного училища // Тюменский медицинский журнал. — 2013. — № 15 (3). — С. 34–35.

30. Campbell-Sills L., Stein M.B., Kessler R.C., Rosellini A.J., Sampson N.A., Ursano R.J., Afifi T.O., Colpe L.J., Schoenbaum M., Heeringa S.G., Nock M.K., Sareen J., Sun X., Jain S. Associations of childhood bullying victimization with lifetime suicidal behaviors among new U.S. Army soldiers // *Depression and Anxiety*. — 2017. — Vol. 34 (8). — P. 701–710. DOI: 10.1002/da.22621.

31. Юрасов В.В. Привалова Н.В., Долгих А.В., Пудовкина В.В. К вопросу о суицидальном поведении военнослужащих // Тюменский медицинский журнал. — 2013. — № 15 (3). — С. 36–38.

32. Федак Е.И. Мишин Р.В. Система профилактики суицида в армии США // Мир науки, культуры, образования. — 2016. — № 56 (1). — С. 171–173.

33. Мишин Р.В. Педагогическая профилактика суицидального поведения военнослужащих войск национальной гвардии Российской Федерации: автореф.... канд. пед. наук. — М., 2018. — 24 с.

34. Дубовая А.В., Ярошенко С.Я., Прилуцкая О.А. Хронический стресс и нейротрофический фактор головного мозга // Практическая медицина. — 2021. — № 19 (2). — С. 19–27. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-2-19-27

WWW.PMARCHIVE.ru

САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

УДК 611.018.4

Г.Ш. МАНСУРОВА¹, С.В. МАЛЬЦЕВ², Д.М. МАНСУРОВА³¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва³Humanitas University, Милан, Италия

Влияние питания на состояние костной системы у детей

Контактная информация:**Мансурова Гюзель Шамилевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, **тел.:** +7-917-390-79-20, **e-mail:** gsm98@mail.ru

В статье представлен обзор данных литературы о влиянии питания на формирование костной системы в детском и подростковом возрасте. Показаны результаты современных исследований и метаанализов, показавших роль рационального сбалансированного питания на рост скелета и накопление пиковой костной массы у детей. Продемонстрированы основные тенденции пищевого поведения современных детей. Дана оценка степени воздействия «западного» типа питания на различные звенья костной патологии за последние 20 лет. Представлены результаты исследований, показавших связь между режимом питания, минеральной плотностью костей и риском переломов в разных возрастных группах. Продемонстрированы новые данные о регуляторном влиянии микробиома кишечника на здоровье костной ткани.

Ключевые слова: костная система, минеральная плотность кости, питание, гликемия, микробиом, дети.

(Для цитирования: Мансурова Г.Ш., Мальцев С.В., Мансурова Д.М. Влияние питания на состояние костной системы у детей. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 32–37)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-32-37

G.Sh. MANSUROVA¹, S.V. MALTSEV², D.M. MANSUROVA³¹Kazan (Volga) Federal University, Kazan²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow³Humanitas University, Milan, Italy

Influence of nutrition on the bone system in children

Contact details:**Mansurova G.Sh.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Emergency Medical Aid and Simulation Medicine**Address:** 18 Kremlevskaya St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-390-7920, **e-mail:** gsm98@mail.ru

The article presents a review of data on the influence of nutrition on the formation of bone system in children and adolescents. The results of modern research and meta-analyses are shown, which demonstrate the role of rational balanced nutrition on the skeleton growth and accumulation of peak bone mass in children. The main trends of the contemporary children's food behavior are shown. The influence of the «western» nutrition type on various areas of bone pathology in the recent 20 years are estimated. The research results are presented, which showed the correlation between nutrition regime, bone mineral density and the risk of fractures in various age groups. New data are given about the regulatory influence of the intestine microbiome on the bone tissue health.

Key words: bone system, bone mineral density, nutrition, glycemia, microbiome, children.

(For citation: Mansurova G.Sh., Maltsev S.V., Mansurova D.M. Influence of nutrition on the bone system in children. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 32–37)



Оптимальное питание на протяжении всей жизни человека определяет состояние его здоровья, а несбалансированная диета способствует развитию целого ряда неинфекционных заболеваний (НИЗ). Однако за последние десятилетия быстрая урбанизация и изменяющийся образ жизни, а также рост объемов производства переработанных продуктов привели к сдвигу в моделях питания. В настоящее время люди потребляют больше продуктов с высоким содержанием калорий за счет жиров, свободных сахаров с недостаточным включением в рацион фруктов, овощей и цельных злаков (ВОЗ, 2018). Данное заключение Всемирной организации здравоохранения экстраполирует важность принципов здорового питания во все возрастные периоды жизни человека. Однако особую важность они приобретают в детском возрасте.

В этой связи изучению характера и структуры питания детей и подростков посвящена значительная часть современных исследований [1]. В них продемонстрированы тенденции за последние 20 лет к переходу во многих странах мира на «западный» тип питания. В современных условиях наиболее доступными продуктами питания являются энергетически высоконасыщенные и при этом с низким содержанием питательных веществ. Они получены из сырья глубокой переработки, содержат мало полезных веществ и большое количество сахара, жира и соли [2]. В этих условиях самой уязвимой и незащищенной группой населения становятся дети.

Питание современных детей характеризуется:

- малым разнообразием рациона;
- снижением потребления овощей и натурального мяса;
- предпочтением у детей большого количества кондитерских изделий, нездоровой «снэковой» продукции (чипсов, сухариков и т. п.) и сладких напитков;
- широким использованием в детских рационах процессированных мясных изделий (мясо, ветчина, сосиски);
- отказом от молочной продукции;
- обилием рафинированных продуктов (сахар, масла).

Безусловно, что качество такого питания внесло свой вклад в статистику заболеваемости среди детей и подростков за последние 20 лет [3]. Ведущие ранговые места принадлежат хронической патологии ЖКТ, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. При этом в последние годы отмечается неуклонный рост патологии костно-мышечной системы у детей. Появляется все больше научных данных, подтверждающих, что питание в раннем детстве, начиная с периода младенчества, связано с риском развития костно-мышечной патологии во взрослом возрасте [4, 5].

Высокие темпы роста и развития всех систем организма на первом году жизни ребенка требуют адекватного обеспечения всеми необходимыми нутриентами и биологически активными веществами. Во многих исследованиях изучена степень воздействия полноценного питания на программирование формирования и развития костной системы. В Копенгагенском когортном проспективном исследовании было показано, что у детей, вскармливаемых грудью, концентрация остеокальцина в сыворотке крови была значительно выше, чем у детей, вскармливаемых смесью [6]. Участники были обследованы при рождении, в возрасте 2, 6, 9 месяцев и затем в возрасте 17 лет с проведением антропометриче-

ских измерений, оценкой уровня S-остеокальцина и сканированием всего тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (только возраст 17 лет). Было установлено, что масса тела и рост в младенчестве связаны с костной массой в позднем подростковом возрасте. Более того, продолжительность исключительно грудного вскармливания и маркеры обновления костной ткани в 6 месяцев положительно связаны с костной массой в возрасте 17 лет.

По данным ВОЗ, оптимальное питание на протяжении первых двух лет жизни способствует здоровому росту ребенка и улучшает его когнитивное развитие. При этом снижается риск набора избыточного веса, ожирения и развития неинфекционных заболеваний в более поздние периоды жизни.

Последствия состояний, связанных с нарушением питания в раннем детском возрасте, могут носить отсроченный характер и оказывать негативное влияние на физическое развитие [7]. Нерациональное, неадаптированное к потребностям детей этого возрастного периода питание нередко приводит к хроническому дефициту эссенциальных нутриентов, что в свою очередь может оказать негативное влияние и на формирование костной системы [8]. Исследования, проведенные в европейских странах и в России, продемонстрировали наличие значительного дефицита макро- и микронутриентов в рационах питания детей старше 1 года [9]. Установлено, что даже легкие формы дефицита витамина D нередко приводят к нарушениям со стороны костной ткани, которые могут проявиться в зрелом возрасте [10, 11]. В ряде исследований, выполненных в последние годы, показано, что остеопоротические изменения, широко распространенные во взрослой популяции, закладываются в период детства [12].

В детском возрасте идет постоянное наращивание костной массы, однако максимальные темпы прироста появляются с наступлением половой зрелости [13]. В периоде роста ребенка изменение содержания минералов в костях может быть использовано для определения среднего удержания кальция в течение определенного интервала времени, обычно не менее 6 месяцев. Перевод этих данных в рекомендации по рациону питания основывался на показателях, оценивающих биодоступность кальция, включающих как абсорбционные, так и экскреторные факторы. Эти данные, первоначально собранные с использованием традиционных методов баланса массы, в последнее время были дополнены методами маркировки стабильных изотопов. Стабильные изотопы кальция безопасны для детей любого возраста и позволяют с высокой степенью достоверности оценить минеральный метаболизм. Это делает такие исследования более приемлемыми для детей и позволяет проводить многочисленные исследования по оценке абсорбции кальция и метаболизма кальция в костях у детей. Исследования продемонстрировали, что пик накопления кальция и формирования костной массы происходит в раннем периоде полового созревания и заметно снижается в конце полового созревания. Это снижение обычно происходит у девочек в более раннем возрасте, чем у мальчиков. У девочек пиковое накопление минеральных веществ в костях обычно приходится на возраст от 9 до 14 лет с задержкой на 1–2 года по сравнению с этим возрастом, характерным для мальчиков. В целом, данные различных исследований свидетельствуют о довольно узком интервале, от 2 до 3 лет,

в течение которого количество кальция в кости максимально увеличивается. Таким образом, именно в этом периоде быстрого роста скелета костная ткань может подвергаться наибольшему риску патологии в связи алиментарными дефицитами [13, 14].

Использование методов стабильных изотопных индикаторов позволило дополнительно оценить абсорбцию кальция из пищевых источников. Двумя важными примерами этого являются исследования, показывающие, что эффективность усвоения кальция очень высока из некоторых овощей, таких как брокколи, но чрезвычайно низка из шпината из-за ингибирования усвоения оксалатами. Другие диетические факторы могут влиять на биодоступность кальция, включая пребиотик инулин, который усиливает абсорбцию кальция [14]. Недостаточное потребление кальция с пищей обычно наблюдается вследствие диеты с ограниченным количеством молочных продуктов и высоким содержанием фитатов и оксалатов, которые снижают биодоступность кальция. Потребление кальция многими детьми составляет от трети до половины рекомендуемого потребления для детей [15]. Было показано, что группы детей с потреблением кальция < 300–400 мг в день подвергаются наибольшему риску снижения кальцификации кости [16].

В большинстве авторитетных источников считают, что наиболее адекватным или оптимальным как для метаболизма кальция, так и для других обменных процессов кости, является значение сывороточного 25-OHD не менее 50 нмоль/л. Большую озабоченность вызывает недостаточность витамина D у детей с хроническими заболеваниями, которые влияют либо на всасывание витамина D, его метаболизм, либо на потребление и использование кальция. Появляется все больше доказательств влияния других остеотропных веществ, таких как магний, калий, витамин К, фосфаты, витамин С, марганец, цинк, медь на здоровье костей. В результате множества проведенных исследований показаны связи между потреблением большинства пищевых ингредиентов и минеральной плотностью костей у детей и подростков. В популяционном исследовании Национального здоровья и питания (NHANES), куда входило более чем 4000 детей в возрасте от 8 до 19 лет, определялась минеральная плотность шейки бедренной кости в зависимости от потребляемых нутриентов. Многофакторный анализ показал, что для участников в возрасте от 8 до 11 лет ежедневное потребление натрия было достоверно и положительно связано с минеральной плотностью кости (МПК) шейки бедренной кости ($B = 0,9 \times 10^{-5}$, $p = 0,031$). Анализ в подгруппах по полу показал, что у участников мужского пола в возрасте 8–11 лет суточное поступление общего холестерина ($B = 5,3 \times 10^{-5}$, $p = 0,030$) и кальция ($B = -2,0 \times 10^{-5}$, $p < 0,05$) были достоверно связаны с МПК шейки бедренной кости положительным и отрицательным образом, соответственно, но не наблюдались у участниц этой возрастной группы. Напротив, ежедневное потребление витамина D и магния было достоверно и положительно связано с МПК шейки бедренной кости у участников женского пола в возрасте 8–11 лет ($B = 246,8 \times 10^{-5}$ и $16,3 \times 10^{-5}$, $p = 0,017$ и $0,033$ соответственно). Для участников в возрасте от 16 до 19 лет ежедневное общее потребление жиров было значимо и отрицательно связано с МПК шейки бедренной кости ($B = -58 \times 10^{-5}$, $p = 0,048$). Дальнейшая стратифи-

кация по полу показала, что потребление магния и натрия было достоверно и положительно связано с МПК шейки бедра только у девочек этой возрастной группы ($B = 26,9 \times 10^{-5}$ и $2,1 \times 10^{-5}$, соответственно; в обоих случаях $p < 0,05$). Таким образом, в исследовании продемонстрирована связь конкретных переменных, связанных с питанием, с МПК шейки бедра и их зависимость от возраста и пола у детей [16].

Вместе с тем питание — это не отдельные нутриенты, а синергия и комбинация эффектов разных веществ. Поэтому изучение влияния питания на здоровье кости проводится в настоящее время в двух основных парадигмах. Одни исследования сосредоточены на отдельных пищевых продуктах и группах пищевых продуктов, другие появились совсем недавно и в них анализируют и создают модели питания, на которых изучается влияние общей диеты на формирование костной ткани. Таким образом, показатели всей диеты, а не отдельные питательные вещества, позволяют исследовать связи между общим питанием и здоровьем костей. Целью следующего исследования было оценить связь между средиземноморской диетой, индексом качества диеты для подростков и содержанием минералов в костях (ВМС) среди испанских подростков. С помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии оценивалась МПК в зонах — в целом тело, шейка бедра, поясничный отдел позвоночника и бедро у подростков. Были проанализированы 492 модели логистической регрессии с поправкой на несколько искажающих факторов. В результате показано, что фрукты, орехи, злаки и корнеплоды обеспечивали значительное влияние на минеральную плотность кости. На каждое увеличение на 1 пункт зерновых и корнеплодов, фруктов и орехов риск низкой МПК в бедре снижался на 56% (OR 0,442; CI 0,216–0,901) и на 67% (OR 0,332; CI 0,146–0,755) соответственно [17].

Целью следующего систематического обзора было с помощью моделей питания оценить данные о связи между режимами питания, минеральной плотностью костей и риском переломов в разных возрастных группах. Систематический обзор состоял из 31 исследования, включая 18 когортных, 1 случай-контроль и 12 перекрестных исследований. Мета-анализ продемонстрировал, что модель «разумный / здоровый» режим питания может снизить риск низкой МПК у детей и подростков, в отличие от модели «западный / нездоровый» режим питания [18]. Модель «западный / нездоровый» режим питания коррелировала с более высоким риском низкой МПК и частоты переломов, снижением дифференциации остеобластов, нарушением развития костной ткани и нарушением баланса кальция в организме детей. Тогда как модель «разумный / здоровый» режим была наиболее близка к средиземноморскому типу питания и являлась источником кальция, магния, витамина D и белка, необходимых для формирования и сохранения костного матрикса, обладала высокой антиоксидантной способностью, которая подавляет действие остеокластов и способствует формированию костной ткани [19]. Таким образом, тип диеты и сбалансированность питания, а не только отдельные питательные компоненты, оказывают влияние на формирование функций и структуры костной системы у детей.

Доказанная алиментарная зависимость патологии костной системы в детском возрасте определяет ее высокой риск у детей на элиминационных



диетах. Дети и подростки-вегетарианцы составляют группу высокого риска. Вегетарианские диеты обладают некоторыми полезными свойствами, но вместе с тем у детей несут риск неадекватного потребления важнейших питательных веществ, необходимых для здоровья костей. Данное исследование оценивало уровни маркеров костного метаболизма и анализировало взаимосвязь между биохимическими маркерами костной ткани (костная щелочная фосфатаза (BALP), С-концевой телопептид коллагена I типа (CTX-I), остеопротегерин (OPG), лиганд ядерного фактора кВ (RANKL), склеростин и родственный Dickkopf белок 1 (Dkk-1)) и антропометрическими параметрами у детей-вегетарианцев в препубертатном возрасте. Даже при исследовании детей лакто-ово-вегетарианцев, которые употребляют яйца и молоко, было показано более высокая частота дефицитов кальция, железа, цинка, витамина B12, белка. У детей-вегетарианцев были выявлены изменения маркеров регуляции костной ткани, характеризующих распад костной ткани. Было обнаружено, что CTX-I положительно коррелировал с МПК общей и поясничного отдела позвоночника [20].

Дети, длительно находящиеся на безмолочной диете при аллергии к белкам коровьего молока, имеют сниженное потребление кальция и более низкую минеральную плотность кости поясничного отдела позвоночника. В нашем исследовании среди школьников с патологией опорно-двигательного аппарата было показано, что только половина детей ежедневно употребляла их, остальные — либо 2–3 раза в неделю, 2–3 раза в месяц, а 4,5% детей вообще не употребляли молочные продукты [21]. Обеспечение оптимального наращивания костной ткани у ребенка с пищевой аллергией требует тщательного наблюдения и дополнительного назначения кальция, витамина D, чтобы избежать рахита или снижения МПК [22].

Чрезмерное потребление сахара и его негативное влияние на состояние здоровья в настоящее время являются актуальной проблемой во всем мире, потому что установлена прямая связь поступления сахара с конечными продуктами гликации [23]. Сахар связывается с такими белками, как коллаген, эластин и нарушает их функционирование [24]. Конечные продукты гликации (КПГ) — AGE (advanced glycation end-products) — сложная и гетерогенная группа компонентов, которые образуются во время распада сахаров и свободных аминокислот белков, жиров и аминокислот (сладости и переработанное мясо). Основной повреждающий эффект КПГ осуществляется за счет образования ковалентных сшивок белков (гемоглобин, коллагены кожи, кости), изменяющих их структуру и функции. Компоненты матрикса соединительной ткани и базальные мембраны клеток являются мишенью для конечных продуктов гликации. В костной ткани КПГ соединяются с коллагеном, образуя ковалентные сшивки, вызывают воспаление и нарушение функции при постоянном накоплении в костной ткани, сухожилиях и связках, а также активацию остеокластов и усиление резорбции кости. Конечные продукты гликации образуются в организме эндогенно, а также поступают извне с продуктами питания (сахар, белок животного происхождения, арахис) [25]. Они присутствуют в сырых продуктах животного происхождения, а обжаривание, запекание, гриль стимулируют образование новых КПГ и увеличение их количества в продукте. Сигаретный дым содержит

продукты гликации, которые высоко реактивны и ведут к эндогенному образованию КПГ в организме (даже при пассивном курении ребенка). Ускоряет процесс образования КПГ избыточное потребление сахаров, в этой связи особое беспокойство вызывает тот факт, что сладости у детей замещают и вытесняют из рациона полноценные продукты. Объем потребления кондитерских изделий растет, и, более того, идет переориентация на эконом-сегмент сладостей, в которых помимо большой доли сахара содержится трансжир, используемый для пролонгации срока годности. В исследованиях последних лет было продемонстрировано влияние избытка КПГ на костную и соединительную ткань. Высокое потребление КПГ ассоциировалось с низкой минеральной плотностью кости бедренной кости (OR = 1,16, 95% CI (1,02–1,32) и с остеопоротическими переломами бедренной кости MOFs (OR = 1,12 (0,98–1,27)). Также выявлена взаимосвязь с такими патологическими состояниями костно-мышечной системы, как остеопороз, остеоартрит, тендопатия и саркопения [26, 27].

Показано, что в средиземноморской диете меньше продуктов КПГ. В связи с этим одним из основных механизмов средиземноморской диеты в обеспечении здоровья костей может являться уменьшение потребления КПГ и ингибирование КПГ антиоксидантами и полифенолами продуктов этой диеты [28].

Одной из самых распространенных проблем здравоохранения во всем мире является детское ожирение. Его распространенность возросла и привела к появлению сопутствующих заболеваний, возникающих в раннем возрасте, и эти тенденции усиливаются. С ожирением у детей ассоциируются неправильные пищевые привычки и ежедневное потребление большого количества сахара и приверженность «западному» типу питания, что уже является риском развития патологии костной системы. По частоте распространенности среди подростков лидирует США, в РФ — 16% и более. Ожирение у детей является высоким фактором риска дефицита витамина D и, соответственно, нарушений со стороны костной системы и минерального обмена. В систематическом обзоре было продемонстрировано высокая частота дефицита витамина D среди детей школьного возраста с ожирением. Была отмечена большая частота таких проявлений, как скелетно-мышечная боль в конечностях, снижение минеральной плотности костной ткани и даже переломы [29].

В другом исследовании, напротив, оценивалось состояние костной системы у детей с дефицитом массы тела. В этой когорте часто отмечалось избирательное однообразное питание, дефициты белка, витамина D, B12, С, кальция, железа, высокие уровни маркера резорбции костной ткани — С-концевого телопептида коллагена типа I (CTX) и более высокие значения остеокальцина. Показатели минеральной плотности костной ткани BMD и BMC ($602,7 \pm 159,2$ против $818,2 \pm 220,1$) у детей с дефицитом массы тела были значительно снижены, что в целом характеризовало нарушения метаболизма костной ткани у этой когорты детей [30].

Считается, что микробиом кишечника является ключевым регулятором здоровья костей, который влияет на постнатальное развитие скелета и его инволюцию. На основании последних данных, микробиом кишечника влияет на здоровье костей через своеобразную ось кишечник-кость, в которой

кишечник управляет физиологическими процессами в костной системе через регуляцию ключевых гормонов [31]. Микробиота кишечника влияет на гомеостаз костной ткани за счет индукции инсулиноподобного фактора роста, короткоцепочечных жирных кислот и других продуктов метаболизма. Микробиом активирует иммунную систему, что приводит к увеличению циркулирующих остеокласто-генных цитокинов по Т-клеточному механизму. Микробиота кишечника обеспечивает анаболический стимул для скелета, который опосредуется инсулиноподобным фактором роста (IGF) [32, 33]. Таким образом, эффекты опосредованы, по крайней мере частично, индукцией инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), метаболитами короткоцепочечных жирных кислот микробиоты (SCFA). Обсуждается, что серотонин является еще одним медиатором воздействия на ремоделирование костей, происходящим от кишечной микробиоты [34]. Детство — ранний период жизни представляет собой важное время для воздействия на здоровье костной ткани посредством модуляции микробиоты кишечника. Использование пре- и пробиотиков может стать эффективным инструментом воздействия на возможности для оптимизации здоровья и роста костей [35, 36]. Наращивание костной массы, гомеостаз костей и ослабление потери костной массы, выигрывают от приема кальция, белка, пре- или пробиотиков, которые могут изменять состав и метаболизм кишечной микробиоты [37].

Таким образом, в настоящее время есть убедительные доказательства того, что сбалансированное питание и здоровое пищевое поведение в детском и подростковом возрасте обеспечивает регулирование гомеостаза костной системы и программирует здоровье на дальнейшую жизнь человека.

ЛИТЕРАТУРА

- Hodge A. Challenges in child and adolescent nutrition // *Public Health Nutr.* — 2019, Jan. — Vol. 22 (1). — P. 1–2. DOI: 10.1017/S1368980018003646. PMID: 30595139.
- Micha R., Karageorgou D., Bakogianni I., Trichia E., Whitsel L.P., Story M., Peñaño J.L., Mozaffarian D. Effectiveness of school food environment policies on children's dietary behaviors: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* — 2018, Mar 29. — Vol. 13 (3). — P. e0194555. DOI: 10.1371/journal.pone.0194555. PMID: 29596440; PMCID: PMC5875768.
- Fidler Mis N., Braegger C., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N.D., Hojsak I., Hulst J., Indrio F., Lapillonne A., Mihatsch W., Molgaard C., Vora R., Fewtrell M. ESPGHAN Committee on Nutrition: Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2017, Dec. — Vol. 65 (6). — P. 681–696. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001733. PMID: 28922262.
- de Lamas C., de Castro M.J., Gil-Campos M., Gil Á., Couce M.L., Leis R. Effects of Dairy Product Consumption on Height and Bone Mineral Content in Children: A Systematic Review of Controlled Trials // *Adv Nutr.* — 2019, May 1. — Vol. 10 (suppl. 2). — P. S88–S96. DOI: 10.1093/advances/nmy096. PMID: 31089738; PMCID: PMC6518138.
- Nestares T., Martín-Masot R., de Teresa C., Bonillo R., Maldonado J., Flor-Aleman M., Aparicio V.A. Influence of Mediterranean Diet Adherence and Physical Activity on Bone Health in Celiac Children on a Gluten-Free Diet. *Nutrients.* — 2021, May 13. — Vol. 13 (5). — P. 1636. DOI: 10.3390/nu13051636. PMID: 34068001; PMCID: PMC8152289.
- Molgaard C., Larnkjær A., Mark A.B., Michaelsen K.F. Are early growth and nutrition related to bone health in adolescence? The Copenhagen Cohort Study of infant nutrition and growth // *Am J Clin Nutr.* — 2011, Dec. — Vol. 94 (6 Suppl.). — P. 1865S–1869S. DOI: 10.3945/ajcn.110.001214. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21849602
- Coheley L.M., Lewis R.D. Dietary Patterns and Pediatric Bone // *Curr Osteoporos Rep.* — 2021, Feb. — Vol. 19 (1). — P. 107–114. DOI: 10.1007/s11914-020-00654-8. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33570728.
- Ward L.M., Weber D.R., Munns C.F., Höglér W., Zemel B.S. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2020 May 1. — Vol. 105 (5). — P. e2088–2097. DOI: 10.1210/clinem/dg2294. PMID: 31865390; PMCID: PMC7121121.
- Wacker M., Holick M.F. Vitamin D — effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // *Nutrients.* — 2013, Jan 10. — Vol. 5 (1). — P. 111–148. DOI: 10.3390/nu5010111. PMID: 23306192; PMCID: PMC3571641.
- Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области // *Рос. вестн. перинатол. и педиат.* — 2021. — № 2.
- Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатии у детей // *Вопросы детской диетологии.* — 2003. — № 1 (1). — С. 12.
- Zhu X., Zheng H. Factors influencing peak bone mass gain // *Front Med.* — 2021, Feb. — Vol. 15 (1). — P. 53–69. DOI: 10.1007/s11684-020-0748-y. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32519297.
- Institute of Medicine (US). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* — The National Academies Press, 2011.
- Abrams S.A., Copeland K.C., Gunn S.K., Gundberg C.M., Klein K.O., Ellis K.J. Calcium absorption, bone mass accumulation, and kinetics increase during early pubertal development in girls // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1805–1809. DOI: 10.1210/jc.85.5.1805
- Мансурова Г.Ш., Мальцев С.В., Рябчиков И.В. Оценка уровня обеспеченности кальцием детей с патологией опорно-двигательного аппарата // *ПМ.* — 2018. — № 2.
- Sempos C.T., Durazo-Arvizu R.A., Fischer P.R., Munns C.F., Pettifor J.M., Thacher T.D. Serum 25-hydroxyvitamin D requirements to prevent nutritional rickets in Nigerian children on a low-calcium diet: a multivariable reanalysis // *Am J Clin Nutr.* — 2021. — Vol. 114. — P. 231–237. DOI: 10.1093/ajcn/nqab048
- Julian C., Huybrechts I., Gracia-Marco L., González-Gil E.M., Gutiérrez Á., González-Gross M., Marcos A., Widhalm K., Kafatos A., Vicente-Rodríguez G., Moreno L.A. Mediterranean diet, diet quality, and bone mineral content in adolescents: the HELENA study // *Osteoporos Int.* — 2018, Jun. — Vol. 29 (6). — P. 1329–1340. DOI: 10.1007/s00198-018-4427-7. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29508038.
- Denova-Gutiérrez E., Méndez-Sánchez L., Muñoz-Aguirre P., Tucker K.L., Clark P. Dietary Patterns, Bone Mineral Density, and Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* — 2018, Dec 5. — Vol. 10 (12). — P. 1922.
- Nestares T., Martín-Masot R., de Teresa C., Bonillo R., Maldonado J., Flor-Aleman M., Aparicio V.A. Influence of Mediterranean Diet Adherence and Physical Activity on Bone Health in Celiac Children on a Gluten-Free Diet // *Nutrients.* — 2021, May 13. — Vol. 13 (5). — P. 1636. DOI: 10.3390/nu13051636. PMID: 34068001; PMCID: PMC8152289.
- Ambroszkiewicz J., Chelchowska M., Szamotulska K., Rowicka G., Klemarczyk W., Strucińska M., Gajewska J. The Assessment of Bone Regulatory Pathways, Bone Turnover, and Bone Mineral Density in Vegetarian and Omnivorous Children // *Nutrients.* — 2018, Feb 7. — Vol. 10 (2). — P. 183.
- Мансурова Г.Ш., Рябчиков И.В., Мальцев С.В. Минеральная плотность кости и обеспеченность кальцием детей школьного возраста с патологией опорно-двигательного аппарата // *ПМ.* — 2020. — № 4.
- Mailhot G., Perrone V., Alos N., Dubois J., Delvin E., Paradis L., Des Roches A. Cow's Milk Allergy and Bone Mineral Density in Prepubertal Children // *Pediatrics.* — 2016, May. — Vol. 137 (5). — P. e20151742.
- Paglia L. The sweet danger of added sugars // *Eur J Paediatr Dent.* — 2019, Jun. — Vol. 20 (2). — P. 89. DOI: 10.23804/ejpd.2019.20.02.01. PMID: 31246081.
- Waqas K., Chen J., van der Eerden B.C.J., Ikram M.A., Uitterlinden A.G., Voortman T., Zillikens M.C. Dietary Advanced Glycation End-Products (dAGEs) Intake and Bone Health: A Cross-Sectional Analysis in the Rotterdam Study // *Nutrients.* — 2020, Aug 8. — Vol. 12 (8). — P. 2377. DOI: 10.3390/nu12082377. PMID: 32784487; PMCID: PMC7468958.
- Perrone A., Giovino A., Benny J., Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects // *Oxid Med Cell Longev.* — 2020, Mar 18. — Vol. 2020. — P. 3818196. DOI: 10.1155/2020/3818196. PMID: 32256950; PMCID: PMC7104326.
- Yacoub R., Nugent M., Cai W., Nadkarni G.N., Chaves L.D., Abyad S., Honan A.M., Thomas S.A., Zheng W., Valiyaparambil S.A., Bryniarski M.A., Sun Y., Buck M., Genco R.J., Quigg R.J., He J.C., Uribarri J. Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label controlled trial // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12 (9). — P. e0184789.
- Suzuki A., Yabu A., Nakamura H. Advanced glycation end products in musculoskeletal system and disorders // *Methods.* — 2020, Sep 26. — S1046-2023(20)30207-3. DOI: 10.1016/j.



ymeth.2020.09.012. Epub ahead of print. PMID: 32987130.

28. Yacoub R., Nugent M., Cai W., Nadkarni G.N., Chaves L.D., Abyad S., Honan A.M., Thomas S.A., Zheng W., Valiyaparambil S.A., Bryniarski M.A., Sun Y., Buck M., Genco R.J., Quigg R.J., He J.C., Uribarri J. Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label controlled trial // PLoS One. — 2017. — Vol. 12 (9). — P. e0184789.

29. Cheng L. The Convergence of Two Epidemics: Vitamin D Deficiency in Obese School-aged Children // J Pediatr Nurs. — 2018, Jan-Feb. — Vol. 38. — P. 20–26.

30. Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Rowicka G., Klemarczyk W., Chelchowska M. Assessment of Biochemical Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Thin and Normal-Weight Children // Cartilage. — 2018, Jul. — Vol. 9 (3). — P. 255–262.

31. Zaiss M.M., Jones R.M., Schett G., Pacifici R. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance // J Clin Invest. — 2019, Jul 15. — Vol. 129 (8). — P. 3018–3028.

32. Yan J., Takakura A., Zandi-Nejad K., Charles J.F. Mechanisms of

gut microbiota-mediated bone remodeling // Gut Microbes. — 2018, Jan 2. — Vol. 9 (1). — P. 84–92.

33. Quach D., Britton R.A. Gut Microbiota and Bone Health // Adv Exp Med Biol. — 2017. — Vol. 1033. — P. 47–58.

34. Hsu E., Pacifici R. From Osteoimmunology to Osteomicrobiology: How the Microbiota and the Immune System Regulate Bone // Calcif Tissue Int. — 2018, May. — Vol. 102 (5). — P. 512–521.

35. Viljakainen H.T. Factors influencing bone mass accrual: focus on nutritional aspects // Proc Nutr Soc. — 2016, Aug. — Vol. 75 (3). — P. 415–419.

36. Pettifor J.M. Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries // Ann Nutr Metab. — 2014. — Vol. 64 (2). — P. 15–22. DOI: 10.1159/000365124. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25341870.

37. Gou G.H., Tseng F.J., Wang S.H., Chen P.J., Shyu J.F., Pan R.Y. Nutritional factors associated with femoral neck bone mineral density in children and adolescents // BMC Musculoskelet Disord. — 2019, Nov 7. — Vol. 20 (1). — P. 520. DOI: 10.1186/s12891-019-2901-9. PMID: 31699056; PMCID: PMC6839089.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала

«Практическая медицина», проверьте:

■ Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.

■ Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.

■ Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.

■ Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется в порядке цитирования источников, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

УДК 547.857.6

Г.А. МАКОВЕЦКАЯ, Л.И. МАЗУР, М.В. КУРШИНА, С.А. ПЫРКОВА, С.Н. РЕШЕТОВА¹Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей — актуальная проблема педиатрии

Контактная информация:**Куршина Марина Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии**Адрес:** 443079, Самара, ул. Карла Маркса, д. 165 А., **тел.:** +7-927-653-50-23, **e-mail:** marina_dmitriewa@mail.ru

В обзоре систематизированы современные данные о врожденных аномалиях почек и мочевыводящих путей (*congenital anomaly of kidney and ureter tract* — САКУТ), которые являются частой и основной причиной хронической болезни почек, терминальной почечной недостаточности (ТПН), инвалидности в раннем и более старшем возрасте у детей. В статье представлены актуальные сведения о наиболее распространенных методах оценки поражения почек у плода и детей. В обзоре изложены современные достижения в изучении этиопатогенеза, клиники, диагностики с акцентом на раннее пренатальное выявление. Приведены данные о генетических основах заболеваний, в том числе и в спорадических случаях САКУТ. Отражены особенности использования генетической информации в клинических условиях для развития персонализированной медицины. Показано клиническое значение использования биомаркеров, генетического тестирования при заболеваниях почек у детей. Изложены вопросы преемственности между специалистами, значение медико-генетического консультирования семей, этические аспекты при врожденных аномалиях мочевой системы у детей, профилактики.

Цель исследования — обобщить современные данные, касающиеся этиопатогенеза, пренатальной диагностики, понимания генетических основ САКУТ-синдрома и значение геномных и постгеномных технологий в развитии персонализированной медицины.

Ключевые слова: САКУТ, дети, хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, генетические основы.

(Для цитирования: Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Куршина М.В., Пыркова С.А., Решетова С.Н. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей — актуальная проблема педиатрии. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 38–42)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-38-42

G.A. MAKOVETSKAYA, L.I. MAZUR, M.V. KURSHINA, S.A. PYRKOVA, S.N. RESHETOVA

Samara State Medical University, Samara

Congenital anomalies of kidneys and urinary tract in children as an urgent problem in pediatrics

Contact details:**Kurshina M.V.** — PhD (medicine), Assistant Lecturer of the Department of Hospital Pediatrics**Address:** 165A Karl Marx avenue, Samara, Russian Federation, 443079, **tel.:** +7-927-653-50-23, **e-mail:** marina_dmitriewa@mail.ru

The review systematizes the current data on congenital anomalies of kidneys and urinary tract (CAKUT), which are a common and main cause of chronic kidney disease, end-stage renal failure, disability at an early and older age in children. The article provides up-to-date information on the most common methods for assessing kidney damage in the fetus and children. The review outlines the current achievements in the study of etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis with an emphasis on early prenatal detection. The data on the genetic basis of diseases, including in sporadic cases of CAKUT, are presented. The features of using genetic information in a clinical setting for the development of personalized medicine are reflected. The clinical significance of the use of biomarkers, genetic testing in kidney disease in children is shown. The issues of continuity between specialists are stated, as well as those of the importance of medical and genetic counseling of families, ethical aspects of congenital anomalies of the urinary system in children, and prevention.

The purpose is to summarize the modern data related to the etiopathogenesis, prenatal diagnostics and genetic basis of CAKUT syndrome, and the importance of genome and post-genome technologies for the development of personalized medicine.

Key words: CAKUT, children, chronic kidney disease, end-stage renal failure, genetic basis.



(For citation: Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Kurshina M.V., Pyrkova S.A., Reshetova S.N. Congenital anomalies of kidneys and urinary tract in children as an urgent problem in pediatrics. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 38–42)

Врожденные anomalies почек и мочевыводящих путей (CAKUT) представляют междисциплинарную проблему, в разрешении которой необходима командная работа специалистов: в области визуализирующих методов диагностики, акушера, уролога, нефролога, неонатолога, педиатра, генетика, морфолога и др. Ее актуальность обусловлена высокой распространенностью в детской популяции по сравнению с аномалиями других систем: встречаются с частотой 1 на 500 рожденных живыми новорожденных [1]. Также врожденные anomalies — наиболее частый компонент патологии мочевой системы у новорожденных и детей первого года жизни. Так, частота выявления почечной агенезии среди детей составляет 1:500 — 2000 [2]. Врожденные пороки развития (ВПР) являются причиной терминальной почечной недостаточности у детей во всем мире и оказывают значительное влияние на состояние здоровья не только сразу после рождения, но позже — в зрелом возрасте [3–7].

Хроническая болезнь почек (ХБП) актуальна как для взрослых, так и для детей. Данный термин заимствован из терапевтической нефрологии и впервые был представлен в журнале *Pediatrics* в 2003 г. Согласно концепции ХБП, у взрослых и детей идентична, однако есть определенные особенности в детском возрасте. За последние 5 лет проведенные когортные исследования показали, что в качестве наиболее частых причин ХБП у детей является CAKUT [8]. В опубликованном в 2021 г. Глобальном атласе здоровья Международным обществом нефрологов представлены данные о структуре, особенностях организации помощи детям с ХБП в 8 странах Южной Азии; также показаны качественные различия в решении этой проблемы в зависимости от уровня дохода населения [9]. Известно, что существуют биологические и небиологические факторы риска прогрессирования ХБП в результате CAKUT, в том числе и с учетом этнического фактора [10]. В условиях ограниченных ресурсов создается много проблем, связанных с диагностикой, необходимостью доступа к медицинской помощи, особенно при тПН [11]. CAKUT остается актуальной проблемой на мировом уровне еще и потому, что медико-социальные последствия их велики, в том числе из-за больших социальных различий в странах и континентах, что сказывается на оказании, например, объемов помощи пациентам с тПН.

CAKUT — клинически неоднородная группа с различными клиническими фенотипами. Данный синдром охватывает спектр anomalies, которые являются результатом генетических, экологических и aberrаций молекулярных сигналов на ключевых этапах развития мочевых путей [12]. Многие формы CAKUT, вероятно, имеют многофакторную этиологию. Однако до 20% представляют моногенную форму синдрома, которая способствует открытию молекулярных механизмов развития почек [13]. Большинство форм CAKUT связаны с патофизиологией нарушения взаимодействия зачатка мочеточника и метанефритической мезенхимы в процессе развития. Паренхима почки и собирательная система возникают из разных эмбриологических

единиц, тесно взаимодействующих друг с другом. Так по данным исследования 2014 г. dos Santos Junior D.S. et al., известно, что в развитии широкого спектра фенотипов CAKUT важную роль играет общий генетический фон с переменной пенетрантностью [14]. Однако основная доля генетических причин синдрома остается неизвестными. Все эти аспекты в значительной степени определили последние достижения в клинической медицине и способствовали появлению новых подходов к лечению заболеваний.

Врожденные пороки развития почек и мочевых путей включают различные структурные и функциональные anomalies: от незначительных нарушений почечной уродинамики до заболеваний, несовместимых с жизнью. По результатам исследования Rodriguez M.M. et al., 2014, чаще встречается изолированная форма CAKUT-синдрома, но в случае развития сочетанных врожденных anomalies вне мочевых путей, CAKUT-синдром часто диагностируется при синдромах Меккеля — Грубера, коротких ребер, Барде — Бидля, асплении / полисплении, наследственной почечной адисплазии, синдроме Целлвегера, трисомии, синдроме VACTERL, каудальной дисплазии, сиреномелии [15].

Перинатальная медицина — новое направление медицины, объединившее ученых и практиков различных клинических и фундаментальных специальностей. Одной из приоритетных задач современной перинатальной медицины является внедрение современных ресурсосберегающих, экономически эффективных технологий, основанных на принципах доказательной медицины. К ним относится ранний неонатальный скрининг УЗИ высокого разрешения, который позволяет обнаружить до 85% нарушений в развитии плода со структурными и морфологическими изменениями. В своей работе Dias T. et al., 2014, подробно представили «картину» ультразвуковой диагностики почечных нарушений плода [16]. Было выявлено, что с 11 недель беременности можно визуализировать у плода риск основной хромосомной анеуплоидии или обструктивной уропатии. Авторы подчеркивают, что сканирование anomalies в середине триместра беременности позволяет выявить большинство почечных anomalies. Однако исследователи Rosenblum S. et al., 2017, считают, что пренатальная визуализация не может обнаружить все дефекты [17]. Так, расширение мочевыводящих путей диагностируется сонографически только у 1–2% плодов и может отражать спектр возможных уропатий от преходящего гидронефроза до тяжелой двусторонней агенезии почек плода. С целью улучшения качества диагностики междисциплинарный консенсус по классификации пренатальной и послеродовой дилатации мочевыводящих путей разработал систему классификации UDT [18], представляющий интерес для специалистов.

При наблюдении за развитием детей, у которых в антенатальном периоде определен CAkut-синдром, наиболее тяжело протекает заболевание, если выражен гидронефроз. Часто происходит присоединение рецидивирующей инфекции мочевой системы (ИМС), обычно принимающий характер рецидиви-

рующего пиелонефрита, несколько реже артериальной гипертензии. Существует много споров относительно клинической значимости постнатальной оценки ведения новорожденных с гидронефрозом. Легкая степень проходит спонтанно, средняя и тяжелая степень — часто связана с САКУТ [19, 20]. В настоящее время следует рассматривать по возможности нехирургическое лечение аномалии. В работе 2020 года Mehmet Sinan Beksac et al. дали оценку значимости аспирации мочи лоханки плода и исследованию мочи при антенатальном гидронефрозе для выбора последующего ведения ребенка [21]. Хромосомные аномалии и генетические нарушения были исключены. В моче исследовалось среднее содержание натрия, бета 2-микроглобулина. Авторами было подчеркнуто, что эти два показателя могут служить в качестве маркеров для выявления данных аномалий и определения тактики ведения детей в постнатальном периоде.

Несмотря на то, что УЗИ остается диагностическим методом первой линии, МРТ плода дает важную дополнительную структурную и функциональную информацию; повышается диагностическая точность за счет адекватного морфологического исследования, обнаружения дополнительных аномалий, информации о функции почек [22].

Достижения в области перинатальной медицины диагностических возможностей, таких как амниоцентез, кордоцентез, биопсия ворсинок хориона и отбор проб ворсинок хориона сделали возможным раннее обнаружение генетически обусловленных аномалий. Возможно также обнаружение генетических аномалий в материнской крови. Так, в проспективном когортном исследовании 123 плодов с САКУТ, обнаруженных пренатально с помощью УЗИ, было проведено кариотипирование и анализ хромосомных микрочипов [23]. У 13 плодов были обнаружены хромосомные аномалии или субмикроскопические аномалии как с помощью кариотипирования, так и помощью микрочипов; у четырех дополнительно выявили хромосомные аномалии только с помощью микрочипа. В последующем авторы провели метаанализ с привлечением данных из литературы (всего 615 плодов с САКУТ) и убедились в том, что использование микрочипов является дополнительным методом для выявления хромосомных аномалий (на 3,4%) при нормальных параметрах кариотипа.

Все больше появляется доказательств, что генетический дисбаланс вносит значительный вклад в патогенез САКУТ [24]. Высокая частота семейного и синдромального САКУТ среди исследованных — убедительная причина для выявления основного генетического дефекта [25]. Имеются определенные достижения в области генетики несиндромальных форм ВПР [26]. Эффективным методом идентификации генных вариантов, связанных с предрасположенностью к возникновению ВПР, служит метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), позволивший выявить ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами и определенными пороками развития.

Сделаны попытки выделить специфические гены, мутация которых приводит к развитию САКУТ-синдрома. Так, в 2014 г. в своей работе Vivante et al. идентифицировали более 20 моногенных генов, вызывающих САКУТ [4]. Несколько позже, в 2018 г., сообщается примерно о 40 известных моногенных генах и их мутациях, являющихся причиной врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у

5–20% пациентов с САКУТ [27, 28]. Несмотря на идентификацию почечных генов, корреляции «генотип-фенотип» варьируют, что предполагает влияние других дополнительных факторов, участвующих в формировании САКУТ.

В настоящее время также обсуждается роль микро-РНК, которая присутствует в почках и может иметь отношение к развитию САКУТ [29]. Появление технологии секвенирования генов способствовало внедрению генетического тестирования при заболеваниях почек у детей, начиная с открытия мутаций гена подоцина [30, 31].

В настоящее время появляется все больше данных об участии уротелия в развивающихся мочевых путях и в формировании САКУТ. Этот синдром может возникать в результате аномалии в формировании уротелия. Исследование Carpenter A.R. et al., 2017, с экспериментальной мегапузырной моделью ХБП показало, что почечный уротелий играет ключевую роль в модулировании ранних реакций на травмы после развития врожденной обструкции [32]. В эксперименте показано, что уроплакины, их генетический состав играют важную роль в развитии САКУТ.

В настоящее время мы вступаем в постгеномную эру персонализированной медицины. Термин «персонализированная медицина» существует более 20 лет, но индивидуальный подход к лечению — более 100 лет. Расшировка генома и развитие фармакогеномики внесли новое понимание в термин персонализированной медицины. Постгеномные технологии связаны с внедрением биомаркеров, в частности мочевых биомаркеров пороков развития почечного тракта [33]. Используя подходы, основанные на иммуноанализе (ELISA, вестерн-блоттинг), было обнаружено, что отдельные белки мочи, включая трансформирующий фактор роста β , фактор некроза опухоли и белки аттрактантов моноцитов 1, связаны с пороками развития. Однако для использования белковых биомаркеров в практике врача требуются более масштабные исследования.

Клиницисты могут эффективно использовать интерпретации генетических исследований для генетического консультирования семьи. Но одной из основных проблем использования генетической информации в клинических условиях остается отсутствие строгой корреляции «генотип-фенотип» [34]. Так, в работе Nagano C. et al., 2019, рассмотрены клинические характеристики HNF1B-ассоциированных расстройств в японской популяции [35]. Авторы провели генетический скрининг пациентов с почечными кистами, диабетом и САКУТ. Установлено, что ядерный фактор гепатоцитов 1beta (HNF1B), расположенный на хромосоме 17q12, может вызывать различные варианты САКУТ, аномалии электролитного обмена, Bartter-подобного синдрома. После генетического скрининга проведен ретроспективный обзор клинических данных: в большинстве случаев имелись морфологические нарушения почечно-мочевых путей в гетерозиготных вариантах. Авторы отмечают, что следует рассматривать генетическое тестирование мутации HNF1B для пациентов с пороками почек, особенно когда они связаны с вовлечением других органов; выявление генетических причин может изменить течение внепочечных осложнений.

В 2017 г. Bartolli F. et al. проведено проспективное многоцентровое исследование на базах отделений детской хирургии в Фидже и детской нефрологии в Бари [36]. Так, у 80 детей с САКУТ



(из них — 40 гиподисплазий, 22 агенезий, 10 мультикистозных почек, 8 нефрэктомий) изучены уровни в моче хемотоксического белка -1 моноцитов (MCP-1), эпидермальный фактор роста (EGF), бета 2-микроглобулина, FAS-лиганда (FAS-L) у детей. Исследование биомаркеров проводили в моче с помощью иммуноферментного анализа (в качестве контроля взяты пробы мочи у 30 здоровых детей). Показано, что уровни MCP-1 сверхэкспрессивны у пациентов с САКУТ. Эти данные показывают прогрессирующее повреждение почек и плохую регенеративную реакцию. Повышение уровня MCP-1 в моче во всех группах пациентов с САКУТ позволяет предполагать, что основным фактором, ответственным за вышеуказанные эффекты является хроническое почечное воспаление, опосредованное локальными моноцитами.

Нами на базе детского уронефрологического центра осуществляется мониторинг детей с врожденными обструктивными уropатиями (гидронефрозом, мегауретером). Именно эта патология у детей, рожденных в конце 1990-х гг., в катамнезе давала выход в ТПН у 14,5%. В последующие десятилетия нами проводились проспективные наблюдения за аналогичной группой пациентов в возрасте от одного месяца и старше, выявленных преимущественно пренатально. Одновременно эти же пациенты получали нефропротекцию после оказания урологической помощи — АПФ в минимальных дозах, энерготропные препараты [37]. При проспективном наблюдении помимо определения скорости клубочковой фильтрации, повреждение тубулоинтерстициальной ткани оценивалось по уровню моноцитарного хемотоксического протеина 1 (MCP-1) и интерлейкина-18 в крови, а также экскреции MCP-1 с мочой. Выхода в ТПН в группе проспективного наблюдения на момент окончания исследования не было. Авторы представили алгоритм междисциплинарного наблюдения пациентов с обструктивными уropатиями.

Взаимодействие родителей и специалистов мультидисциплинарной команды, включая педиатров, урологов, нефрологов, генетиков, играет существенное значение для определения дальнейших рисков. Ведущие Российские урологи М.Ф. Трапезникова, Н.А. Лопаткин, Д.Ю. Пушкарь отмечали, что среди всех пороков у детей 30–40% — это аномалии мочеполювой системы, которые ребенок переносит во взрослую жизнь. Так как трата ресурсов на предупреждение заболевания всегда меньше, чем на дорогостоящие лекарства, необходимо начинать профилактику патологии в детстве для предотвращения инвалидности в трудоспособном возрасте, а также преждевременной смерти [38].

Одной из важных проблем педиатрической нефрологии является ранняя диагностика наследственных нефропатий и структурного дизэмбриогенеза почек. Считается, что данная проблема актуальна для любого возрастного периода, так как первым проявлением своевременного не выявленных в детском возрасте врожденных аномалий органов мочевой системы у взрослых нередко может быть снижение почечных функций [39]. Еще в 2005 г. Watson A.R. описал проблемы и подводные камни перехода больных с почечной патологией от педиатрической к терапевтической помощи [40]. Переход от детского к взрослому урологу должен быть индивидуальным для каждого пациента; необходимо учитывать все аспекты роста и развития, а также взаимоотношения между пациентом, его семьей и

взрослым нефрологом, так как данные подходы являются залогом успешного лечения.

Выводы

Ранняя диагностика САКУТ в современных условиях, внедрение нефропротективной стратегии как в нефрологии, так и урологии, развитие пери- и неонатальной урологии, заместительной почечной терапии, начиная с неонатального периода за последние годы несколько смягчили остроту социальных последствий врожденной патологии органов мочевой системы. В определенных условиях предотвратимость может начаться еще и до зачатия. Однако, несмотря на постоянный прогресс в понимании генетической основы и клинического течения, исходов САКУТ, все еще существует много спорного относительно значимости постнатальной оценки и ведения детей с аномалиями. Одной из основных проблем использования генетической информации в клинических условиях для развития персонализированной медицины остается отсутствие строгой корреляции «генотип-фенотип».

Необходимо повышать уровень осведомленности среди педиатров, урологов, нефрологов, генетиков, акушеров, неонатологов о проблеме САКУТ, а также непрерывно продолжать специалистам профессиональное обучение базовым основам нефрологии и урологии.

Маковецкая Г.А.

<http://orcid.org/0000-0003-3934-8699>

Мазур Л.И.

<http://orcid.org/0000-0002-4373-0703>

Куршина М.В.

<http://orcid.org/0000-0002-4569-3459>

Пыrkova С.А.

<http://orcid.org/0000-0002-8048-9947>

Решетова С.Н.

<http://orcid.org/>

ЛИТЕРАТУРА

1. Zwolińska D., Polak-Jonkisz D., Makulska I. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract // *Postępy Hig. Med. Dosw. (Online)*. — 2011, Dec. 15. — Vol. 65. — P. 829–837.
2. Szmigielska A., Krzemień G., Zacharzewska A. et al. Congenital megacalycosis in a girl with unilateral renal agenesis // *Case Reports Pol Merkur Lekarski*. — 2018, Apr. 23. — Vol. 44 (262). — P. 205–207.
3. Игнатова М.С. САКУТ-синдром у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 141–144.
4. Vivante A., Kohl S., Hwang D.Y. et al. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans // *Pediatr. Nephrol.* — 2014, Apr. — Vol. 29 (4). — P. 695–704.
5. Soliman N.A., Ali R.I., Ghobrial E.E. et al. Pattern of clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract among infants and children // *Nephrology (Carlton)*. — 2015, Jun. — Vol. 20 (6). — P. 413–418.
6. Le Tanno P., Breton J., Bidart M. et al. PBX1 haploinsufficiency leads to syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans // *J. Med. Genet.* — 2017, Jul. — Vol. 54 (7). — P. 502–510.
7. Shahdadi H., Sheyback M., Rafeimanesh H. et al. Causes of Chronic Kidney Disease in Iranian Children: A Meta-Analysis and Systematic Review // *Ann. Glob. Health*. — 2019, Mar. 13. — Vol. 85 (1). — 34.
8. Harada R., Hamasaki Y., Okuda Y. et al. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease / kidney failure: learning from registries and cohort studies. — Text: electronic // *Pediatr. Nephrol.* — 2021, Jun. 6. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34091754/> (date of access: 12.09.2021).
9. Smita S., Divyaveer, Raja Ramachandran, Manisha

Sahay et al. International Society of Nephrology GLOBAL Kidney Health Atlas: structures, organization and services for the management of kidney failure in South Asia // *Kidney Int. Suppl.* (2011). — 2021, May, Vol. 11 (2). — P. e97–e105.

10. Moxey-Mims M. Kidney Disease in African American Children: Biological and Non biological Disparities // *Am. J. Kidney Dis.* — 2018, Nov. — Vol. 72 (5 Suppl. 1). — P. S17–S21.

11. McCulloch M., Luyckx V.A., Cullis B. et al. Challenges of access to kidney care for children in low-resource settings // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2021, Jan. — Vol. 17 (1). — P. 33–45.

12. Avanoglu A., Tiryaki S. Embryology and Morphological (Mal) Development of UPJ // *Front Pediatr.* — 2020. — Vol. 8. — P. 137.

13. Kohl S., Habbig S., Weber L.T. et al. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) // *Mol. Cell. Pediatr.* — 2021, Feb. 24. — Vol. 8 (1). — P. 2.

14. dos Santos Junior A.C., de Miranda D.M., Simões e Silva A.C. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an embryogenetic review // *Birth Defects Res C Embryo Today.* — 2014. — Vol. 102 (4). — P. 374–381.

15. Rodriguez, M.M. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT) // *Fetal Pediatr. Pathol.* — 2014. — Oct.– Dec. — Vol. 33 (5–6). — P. 293–320.

16. Dias T., Sairam S., Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2014. — Vol. 28 (3). — P. 403–415.

17. Rosenblum S., Pal A., Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2017. — Vol. 22 (2). — P. 58–66.

18. Nguyen H.T., Benson C., Bromley B. et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system) // *J. Pediatr. Urol.* — 2014. — Vol. 10 (6). — P. 982–998.

19. Oliveira E.A., Oliveira M.C., Mak R.H. Evaluation and management of hydronephrosis in the neonate // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2016. — Vol. 28 (2). — P. 195–201.

20. Safdar A., Singh K., Sun R. C. et al. Cite Shar Evaluation and fetal intervention in severe fetal hydronephrosis // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2021, Apr. 1. — Vol. 33 (2). — P. 220–226.

21. Beksac M.S., Beksac A.T., Tanacan A. et al. Antenatal hydronephrosis and fetal urine samplin // *Congenit. Anom. (Kyoto).* — 2020. — Vol. 60 (1). — P. 4–9.

22. Chalouhi G.E., Millischer A.E., Mahallati H. et al. The use of fetal MRI for renal and urogenital tract anomalies // *Prenatal Diagnosis.* — 2020. — Vol. 40 (1). — P. 100–109.

23. Lee K.H., Gee H.Y., Shin J.I. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract // *Investig. Clin. Urol.* — 2017. — Vol. 58 (Suppl. 1). — P. S4–S13.

24. Uy N., Reidy K. Development al Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract // *J. Pediatr. Genet.* — 2016. — Vol. 5 (1). — P. 51–60.

25. Pal A., Reidy K.J. Genetic Syndromes Affecting Kidney

Development // *Results. Probl. Cell. Differ.* — 2017. — Vol. 60. — P. 257–279.

26. Niamien-Attai C., Bacchetta J., Ranchin B. et al. Renal abnormalities in Down syndrome: A review // *Arch. Pediatr.* — 2017. — Vol. 24 (10). — P. 1013–1018.

27. Marrone A.K., Ho J. MicroRNAs: potential regulators of renal development genes that contribute to CAKUT // *Pediatr. Nephrol.* — 2014. — Vol. 29 (4). — P. 565–574.

28. Kurtzeborn K., Kwon H.N., Kuure S. MAPK / ERK Signaling in Regulation of Renal Differentiation // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019, Apr. 10. — Vol. 20 (7). — P. 1779.

29. Yosypiv I.V. Renin-angiotensin system in mammalian kidney development // *Pediatr. Nephrol.* — 2021. — Vol. 36 (3). — P. 479–489.

30. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2021. — Т. 66, № 2. — С. 6–12.

31. Arora V., Anand K., Chander Verma I. Genetic Testing in Pediatric Kidney Disease // *Indian. J. Pediatr.* — 2020. — Vol. 87 (9). — P. 706–715.

32. Jackson A.R., Ching C.B., McHugh K.M. et al. Roles for urothelium in normal and aberrant urinary tract development // *Nat. Rev. Urol.* — 2020. — Vol. 17 (8). — P. 459–468.

33. Carpenter A.R., McHugh K. M. Role of renal urothelium in the development and progression of kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2017. — Vol. 32 (4). — P. 557–564.

34. Magalhães P., Schanstra J.P., Carrick E. et al. Urinary biomarkers for renal tract malformations // *Expert. Rev. Proteomics.* — 2016. — Vol. 13 (12). — P. 1121–1129.

35. Kozlov V.M., Schedl A. Duplex kidney formation: development al mechanisms and genetic predisposition // *F1000Res.* — 2020, Jan. 6. — Vol. 9. — F1000 Faculty Rev-2.

36. Nagano C., Morisada N., Nozu K. et al. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2019. — Vol. 23 (9). — P. 1119–1129.

37. Bartoli F., Pastore V., Calè I. et al. Prospective Study on Several Urinary Biomarkers as Indicators of Renal Damage in Children with CAKUT. Multicenter Study // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2019. — Vol. 29 (2). — P. 215–222.

38. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А. и др. Врожденные обструктивные уропатии у детей: нефропротективная стратегия // *Педиатрия. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2017. — Т. 96, № 5. — С. 38–43.

39. Иванов А.Г. Медицина — судьба. Судьба — медицина: сборник интервью. — Москва: АдамантЪ, 2019. — 371 с.

40. Woodhouse C.R., Neild G.H., Yu R.N. et al. Adult care of children from pediatric urology // *J. Urol.* — 2012. — Vol. 187 (4). — P. 1164–1171.

41. Watson A.R. Problems and pitfalls of transition from pediatric to adult renal care // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — Vol. 20 (2). — P. 113–117.



УДК 356.331

В.Н. ОСЛОПОВ¹, А.В. КУЩЕВА¹, К.С. ТОМАШ¹, Ю.В. ОСЛОПОВА²¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

Необходимо ли избавиться от эпонимов врачей-нацистов?

Контактная информация:**Ослопов Владимир Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-905-316-25-35, **e-mail:** voslopov1845@gmail.com

Гиппократ говорил: «Кто успевает в науках и отстаёт в нравственности, тот более вреден, нежели полезен». Деятельность врачей — подвиг, великое самопожертвование. Особенно это проявилось сейчас, во время новой коронавирусной инфекции, когда врачи, спасая жизни других, погибали на своем посту. Однако в истории медицины встречались и врачи-изверги, совершавшие ужасные деяния над людьми. Например, в период Второй мировой войны «прославились» японские доктора в отряде 731 (их имена известны в политике, но они не вошли в историю медицины) и нацистский врач Йозеф Менгеле по прозвищу «Ангел Смерти». Также встречались и врачи, которые одновременно были и учеными, и безжалостными убийцами. Например, немецкие врачи, которые, сделав большой вклад в медицину, в военное время стали приверженцами нацистской идеологии и совершали зверские эксперименты над людьми (их имена сохранились в медицине как эпонимы открытых ими заболеваний). В статье изложены исторические факты врачебно-научной деятельности военного времени, а также наше мнение по поводу до сих пор открытого вопроса: должны ли заболевания носить эпонимы врачей-нацистов, чьи имена сохранились в истории как ученых, «специалистов», потерявших свой человеческий облик?

Ключевые слова: врачи-нацисты, эпонимы врачей-нацистов, эксперименты над людьми.

(Для цитирования: Ослопов В.Н., Кущева А.В., Томаш К.С., Ослопова Ю.В. Необходимо ли избавиться от эпонимов врачей-нацистов? Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 43–51)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-43-51

V.N. OSLOPOV¹, A.V. KUSHCHEVA¹, K.S. TOMASH¹, Yu.V. OSLOPOVA²¹Kazan State Medical University, Kazan²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Is it necessary to get rid of the eponyms of Nazi doctors?

Contact details:**Oslopov V.N.** — MD, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after Professor S.S. Zimnitsky**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-316-25-35, **e-mail:** voslopov1845@gmail.com

Hippocrates said: «Whoever succeeds in the sciences and lags behind in morality is more harmful than useful». The activities of doctors are a feat, a great sacrifice. This became especially evident now, during a new coronavirus infection, when doctors, saving the lives of others, died in line of duty. However, in the history of medicine there were also monster doctors who committed terrible acts to people. For example, during the World War II, Japanese doctors in Unit 731 became notorious (their names are known in politics, but they did not enter the history of medicine), as well as a Nazi doctor Josef Mengele, nicknamed Angel of Death. There also were doctors who were both scientists and ruthless killers. Among them are the German doctors who, having made a great contribution to medicine, in wartime became adherents of Nazi ideology and made brutal experiments on people (their names are preserved in medicine as eponyms of diseases discovered by them). The article outlines the historical facts of wartime medical and scientific activity, as well as our opinion on the still open question: should the diseases bear the eponyms of Nazi doctors, whose names have been preserved in history as «scientists» who lost their human appearance?

Key words: Nazi doctors, eponyms of Nazi doctors, experiments on people.

(For citation: Osloпов V.N., Kushcheva A.V., Tomash K.S., Osloпова Yu.V. Is it necessary to get rid of the eponyms of Nazi doctors? Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 43–51)

Медицина как наука развивалась постепенно. Почти в каждом столетии был сделан невероятный вклад в ее становление. Однако цена, которую пришлось отдать за некоторые открытия каких-либо заболеваний, ужасает. В истории медицины оставили свой «след» не только добродетели, но и безжалостные убийцы. Для того чтобы постараться ответить на вопрос: «необходимо ли избавиться от эпонимов врачей-нацистов?», стоит рассмотреть некоторые исторические факты.

Во время Второй мировой войны немецкие нацисты проводили в концлагерях массовые эксперименты, используя в качестве испытуемых живых узников: мужчин, женщин и детей. «Врачи-ученые», не задумываясь, помещали людей в экстремальные условия, подвергали хирургическому вмешательству для проверки научных гипотез. Такие эксперименты в большинстве случаев оказывались несовместимыми с жизнью. Невозможно понять, как врачи, призванные спасать жизни, могли превратиться в садистов. Медицинские эксперименты проводились почти во всех крупных концлагерях нацистской Германии.

Рассмотрим эксперименты, которые не принесли никакого результата, а были лишь прихотью их создателя.

Жестокие и циничные опыты проводил немецкий доктор Йозеф Менгеле по прозвищу «Ангел Смерти» (рис. 1). Его лаборатория находилась рядом с крематорием в Аушвице и занималась экспериментальными операциями без анестезии.

Особый интерес у доктора вызывали близнецы. Он искал способ, который позволял женщинам рожать двойню и тройню. После попадания в концлагерь близнецов Менгеле проводил антропометрические замеры, находил сходства и различия близнецов. Без какой-либо анестезии детям пересаживали органы друг от друга, инфицировали различными заболеваниями, ампутировали конеч-

ности, отравляли ядовитым газом (рис. 2). Данные эксперименты проводились для того, чтобы изучить реакцию организма на изменения. После смерти близнецов доктор вскрывал их тела и изучал внутренние органы.

Еще одной важной целью Ангела Смерти было оснащение больниц чистой кровью, которой, по его мнению, обладали только дети. Он выкачивал кровь еще из живых детей.

Йозеф Менгеле — детский душегуб, который делал вскрытия живых детей, удалял им зубы и пытался вырастить новые. Доктор проводил кастрацию мальчиков и стерилизацию девочек. В его кабинете стояли колбы с удаленными глазами детей. После войны, к сожалению, ему удалось сбежать и продолжить свою жизнь в Бразилии [1].

Перейдем к экспериментам, проведение которых понесло за собой результаты. Рассмотрим медицину в Японии.

В 1926 г. император Японии открыто высказал свое мнение о предназначении науки: «Наука всегда была лучшим другом убийц. Наука может убить тысячи, десятки тысяч, сотни тысяч, миллионы людей за весьма короткий промежуток времени». Через десять лет (1936) был создан отряд 731, его разместили в Китае для соблюдения секретности и сохранности жителей Японии — в случае утечки информации пострадало бы китайское население. Также данное расположение отряда предоставило им постоянное наличие «бревен» — так называли тех, на которых испытывались смертоносные штаммы микроорганизмов. По словам служащих «отряда 731», они не считали их за людей, данное истребление было совершенно естественным.

Отряд 731 испытывал эффективность различных штаммов болезнетворных микроорганизмов на подопытных людях. В ходе этих экспериментов Исии, командир отряда (рис. 3), вывел штамм чумной бактерии в конце Второй мировой войны.



Рисунок 1. Йозеф Менгеле
Figure 1. Josef Mengele



Рисунок 2. Отравление ребенка ядовитым газом

Figure 2. Poisoning a child with a toxic gas



Рисунок 3. Командир отряда 731 — Сиро Исии

Figure 3. Commander of Unit 731 — Shiro Ishii

Этих узников заживо препарировали, вытаскивали из них органы и изучали, как внесенная японцами инфекция распространялась по организму (рис. 4). Испытания проводились без анестезии, так как, по мнению врачей, она могла нарушить ход эксперимента.

Также японские доктора в качестве лечения обморожения погружали конечности в воду с температурой 122° по Фаренгейту (50 по С) и затем снова подвергали обморожению под искусственным ветром. Таким образом, они наблюдали за отмиранием мышечной ткани.

В отряде 731 сделали еще одно «открытие» — человеческое тело на 78% состоит из воды. Для этого японские «ученые» помещали людей в жарко нагретую комнату с низкой влажностью, не давая им жидкости. В данных условиях человек обильно потел и таким образом высыхал. Затем тело взвешивали, при этом оказывалось, что оно весит 22% от первоначальной массы (рис. 5).



Рисунок 4. Вскрытие зараженного инфекцией человека

Figure 4. Autopsy of an infected person



Рисунок 5. Высохшее тело

Figure 5. A dried body



Рисунок 6. Состав отряда 731

Figure 6. Members of Unit 731

Когда советские войска начали наступать против японской армии, отряд 731 (рис. 6) решил сжечь часть материалов о проведенных опытах, а также уничтожить оставшихся в живых подопытных людей. Наиболее важные материалы были переданы американцам — как выкуп за свою свободу. И, как заявили тогда в Пентагоне, «в связи с чрезвычайной важностью информации о бактериологическом оружии японской армии, правительство США решает не обвинять в военных преступлениях ни одного сотрудника отряда по подготовке бактериологической войны японской армии».

Поэтому в ответ на запрос советской стороны о выдаче и наказании членов «отряда 731» в Москву было передано заключение о том, что «место-пребывание руководства "отряда 731", в том числе Исии, неизвестно, и обвинять отряд в военных преступлениях нет оснований». Таким образом, все ученые «отряда смерти» (а это почти три тысячи человек), кроме тех, кто попал в руки СССР, избежали ответственности за свои преступления [2]. В качестве эпонимов обнаруженные учеными явления, полученные столь жестоким путем, в истории медицины не сохранились.

Эксперименты «ученый», которые, несмотря на всю их жестокость, сохранились в качестве эпонимов в истории медицины.

1. Алексис Каррель

Немалый вклад в медицину внес Алексис Каррель. Это французский хирург, который получил Нобелевскую премию «За признание работы по сосудистому шву и трансплантации кровеносных сосудов и органов». Благодаря такому методу обеспечивается свободный ток крови на месте наложения шва, предотвращается кровотечение, тромбоз и сужение сосуда. Стало возможным восстановление сосудистой проходимости, замена сосуда сегментов, взятым из другого сосуда или даже от другого человека. В 1894 г. французский президент на торжественном произнесении своей речи был убит от удара ножа анархиста. Нож задел артерию, и ни один хирург не смог справиться с такой травмой. Эта история послужила толчком Каррелю для того, чтобы овладеть всеми техниками швов. Он начал брать уроки вышивания и вскоре освоил такой навык, что при сшивании с кровью соприкасалась только внутренняя поверхность сосуда — «сосудистый шов Карреля». При соединении сосудов он использовал три поддерживающих шва, которые превращали круглое отверстие в треугольное, и его стороны легко сшивались (рис. 7).

В 1940 г. после оккупации Франции его назначили директором Фонда исследований человеческих отношений, его принцип основывался на системе мирового правительства, в «интеллектуальный центр» которого будут обращаться политики.

В целом Алексис Каррель считается неоднозначной личностью из-за его клерикальных убеждений, евгенических идей о неравенстве людей, сотрудни-

чества с нацистами. Он одобрил добровольную евгенику, считая, что нужно поспособствовать развитию сильных, тем самым мы поможем слабым. Каррель выступал за эвтаназию преступников и сумасшедших. Каррель утверждал, что прогресс предупредительной медицины подавляет естественный отбор. Во время немецкой оккупации Франции Каррель активно сотрудничал с нацистами.

В честь Карреля была названа улица в г. Гатино (Квебек). В 2015 г. Центр по еврейским делам поднял вопрос о целесообразности наименования улицы в честь сторонника нацистов. Городской совет принял решение о переименовании ее в улицу Марии Кюри, хотя большинство жителей улицы хотели сохранить название. Награжден орденом Почетного легиона за участие в боевых действиях в Первую мировую войну [3].

2. Фридрих Вегенер (рис. 8)

В 1936 г. описал гранулематозный васкулит, впоследствии данное заболевание стали называть его именем — «гранулематоз Вегенера» (Wegener F., род. в 1843 г., нем. врач; син.: *синдром Вегенера, неинфекционный некротический гранулематоз, некротический гранулематоз верхних дыхательных путей*) — гиперергический системный панваскулит, сочетающийся с развитием в тканях некротизирующих гранул. Поражаются преимущественно верхние дыхательные пути, легкие, глотка, пищевод. Впервые заболевание описано Клингером в 1931 г. как разновидность узелкового периартериита; после подробного описания Вегенером (1936–1939) оно получило название синдрома Вегенера [4, 5].

Заболевание может протекать по типу злокачественной гранулемы носа; при этом патологоанатомические изменения в виде гнойных, язвенных, гангренозных и некротических процессов локализуются в верхних дыхательных или в начальных отделах пищеварительного тракта. Микроскопически определяются васкулиты, гранулемы и вторичные изменения тканей, обусловленные циркуляторными нарушениями (рис. 9).

За открытие данного заболевания Вегенер получил премию от Американского института пульмонологии. Немецкий ученый, патологоанатом, Фридрих Вегенер — ярый сторонник нацизма, причастный к чудовищным экспериментам над заключенными

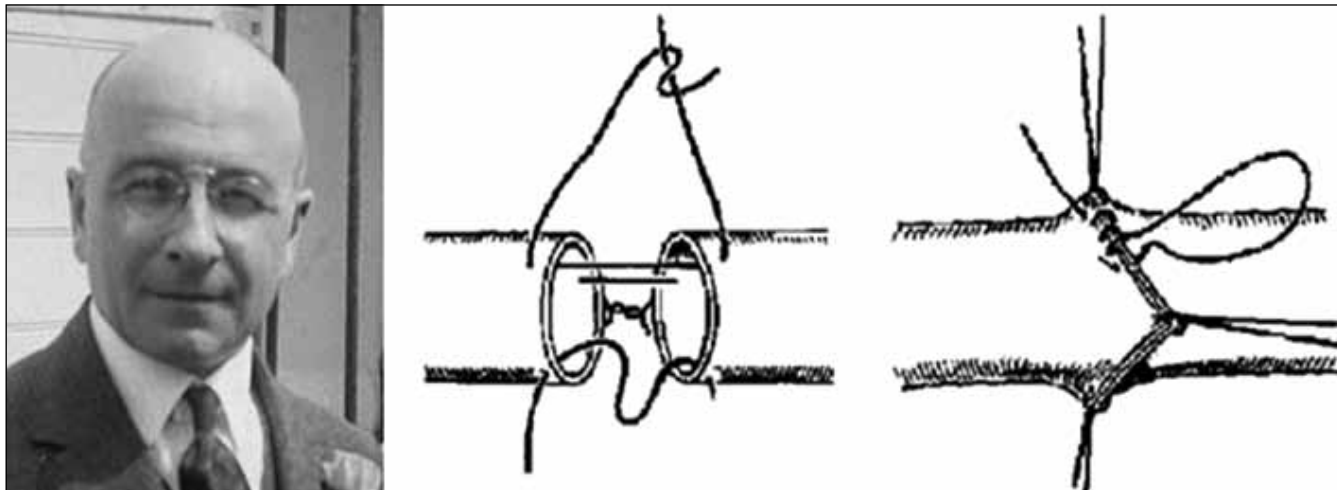


Рисунок 7. Алексис Каррель и техника его швов
Figure 7. Alexis Carrel and his suture technique

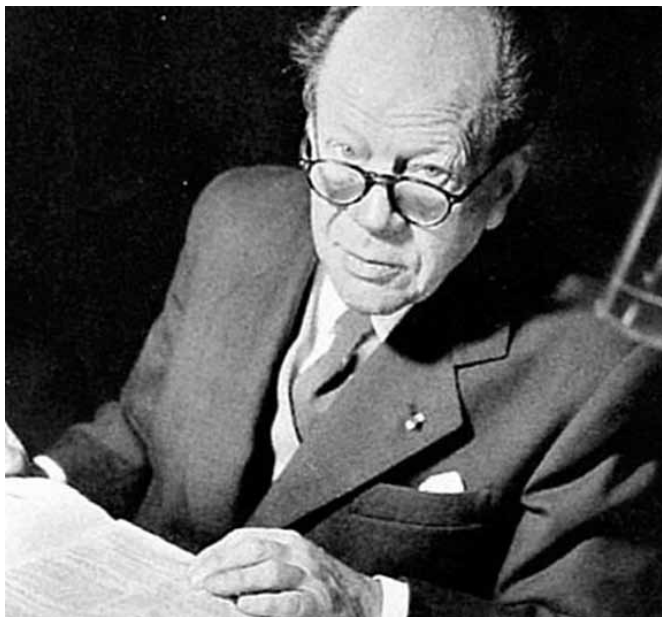


Рисунок 8. Фридрих Вегенер
Figure 8. Friedrich Wegener



Рисунок 9. Гранулематоз Вегенера
Figure 9. Wegener granulomatosis

концентрационных лагерей и еврейских гетто. Ученый занимал высокий пост в системе немецкой военной медицины и служил в медицинском учреждении в Польше, где и проводил свои эксперименты. «Сырьем» для опытов доктора становились евреи. Доктор вводил им различные вещества, а потом вскрывал еще живыми, чтобы изучить степень поражения внутренних органов, их реакцию на введенное вещество.

Фридрих Вегенер присоединился к национал-социалистам даже раньше, чем Гитлер, и сыграл не последнюю роль в формировании взглядов будущего человеконенавистного лидера Германии. Через год после его смерти (1990), когда была обнародована информация о связях с нацистами и садистских экспериментах, научное сообщество лишило Вегенера всех премий и званий.

Исполнительный директор Общественной организации васкулитов Джойс Куллман пишет, что многие пациенты были расстроены, узнав о прошлом человека, чьей болезнью они болеют. Американский колледж пульмонологов и Всемирная ассоциация по саркоидозу и другим гранулематозам также отзывали свои награды после публикации информации о нацистском прошлом Вегенера. Медицинские общества начали кампанию, чтобы переименовать «гранулематоз Вегенера» в «АН-ЦА-ассоциированный гранулематозный васкулит». В недавно опубликованной статье Американский колледж ревматологов, Европейская противоревматическая лига и Американское общество нефрологов предложили альтернативное название

системному васкулиту, носящему имя Вегенера, — «гранулематоз с полиангиитом» [6].

Однако в некоторых литературных источниках на данный момент до сих пор встречается термин «гранулематоз Вегенера», сохранившийся в качестве эпонима нацистского врача.

3. Ганс Рейтер

Немного ранее, в 1916 г., вышла статья немецкого врача Ганса Рейтера, в которой он ошибочно предположил, что развитие артрита связано с дизентерией и причиной заражения являются укусы насекомых. Впоследствии данное заболевание стало называться синдромом Рейтера (*morbus Reiter*; H. Reiter, нем. врач, 1881–1969; син.: *Рейтера болезнь, уретроокулосиновидальный синдром, синдром Фиссенже — Леруа — Рейтера*) — заболевание, развивающееся после некоторых острых инфекций мочеполовых органов или кишечника у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся триадой клинических проявлений — артритом, уретритом и конъюнктивитом [4].

Заболевание впервые описано в 1916 г. Рейтером и независимо от него Фиссенже и Леруа у военнослужащих во время эпидемических вспышек кишечных инфекций. Рейтерова болезнь развивается, как правило, в молодом возрасте (20–40 лет), преимущественно у мужчин; известны единичные случаи заболевания у детей.

Классическими клиническими проявлениями Рейтеровой болезни являются уретрит, артрит и конъюнктивит. Помимо этого, возможны изменения кожи, слизистых оболочек, паренхиматозных органов (печени, почек, миокарда), аорты, ЦНС и др. Последовательность появления симптомов может быть различной, но чаще всего сначала отмечаются уретрит и конъюнктивит (рис. 10).

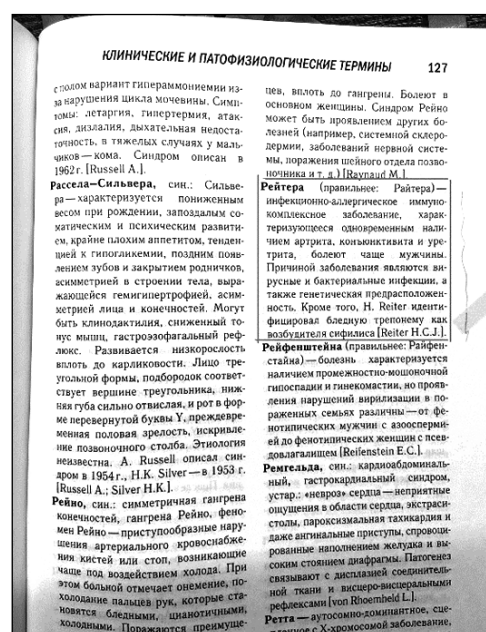
В 1932 г. доктор, интересующийся политикой и будучи сторонником нацистской идеологии, подписал соглашение о сотрудничестве с гитлеровским режимом. Он ввел разрешения на применение эвтаназии и принудительной стерилизации, жертвами которой стали сотни тысяч евреев и других заключенных. Рейтер также участвовал в эксперименте прививания тифа подопытным людям, что привело к сотням смертельных исходов (рис. 11). После Нюрнбергского процесса Рейтер несколько лет отбывал заключение в американской тюрьме для военных преступников, но после освобождения он снова вернулся к работе в сфере медицины и исследований в ревматологии.



Рисунок 10. Болезнь Рейтера — артрит
Figure 10. Reiter's disease — arthritis



Рисунок 11. Ганс Рейтер и его многочисленные жертвы
Figure 11. Hans Reiter and his numerous victims



Кроме того, «антиперсональщики» волновало, что не все первооткрыватели, увековеченные в эпонимах, были хорошими и высокоморальными людьми. И, вправду, первооткрыватель синдрома Рейтера (Ганс Рейтер) был активным нацистом и участвовал в экспериментах над узниками фашизма; Фридрих Вегенер, первым описавший гранулематоз Вегенера, также участвовал в нацистском движении и даже разыскивался как военный преступник.

Думается, что никакая история, в том числе — история медицины, в цензуре и лакировке не нуждается.

История медицины знает, что Эразистрат Хиосский (см.) проводил опыты на рабах, а Петр Великий передал лейб-медику Николаю Ламбертовичу Бидлоу приговоренного к смерти преступника для прижизненного анатомирования; история помнит, что Нобелевский лауреат и спаситель тысяч раненых гениальный хирург Алексис Каррель (см.) пропагандировал умерщвление неполноценных лиц в целях социальной евгеники. Но из этого не следует, что история вычеркивает этих ученых.

Рейтера (правильнее: Райтера) — инфекционно-аллергическое иммунокомплексное заболевание, характеризующееся одновременным наличием артрита, конъюнктивита и уретрита, болеют чаще мужчины. Причиной заболевания являются вирусные и бактериальные инфекции, а также генетическая предрасположенность. Кроме того, H. Reiter идентифицировал бледную трепонему как возбудителя сифилиса [Reiter H.C.J.].

Рисунок 12. Толковый словарь избранных медицинских терминов (эпонимы и образные выражения). Фрагменты из содержания книги
Figure 12. Thesaurus of selected medical terms (eponyms and metaphoric phrases). Extracts from the book

Медицинское общество, узнав об участии Рейтера в экспериментах на людях и его преступлениях в военное время, начало настаивать, чтобы его имя было убрано из названий заболевания: «Его имя нужно удалить из медицинских публикаций в первую очередь из моральных соображений. Это память о терапевте, который был нацистом, злоупотреблял своим положением и был виновен в смерти сотен заключенных концлагерей», — считают доктора Кейнан и Римар, — «...использование эпонима "синдром Рейтера" в медицинских учебниках, школах и в документах пациентов... несовместимо с главными врачебными принципами» [7]. Однако данный термин тоже до сих пор встречается в медицинских документах и используется в наших российских медицинских учебниках. Таких как:

- Толковый словарь избранных медицинских терминов (эпонимы и образные выражения) (рис. 12) [8].
- Моисеев В.С. Внутренние болезни (рис. 13) [9].
- Бутов Ю.С. Дерматовенерология. Национальное руководство (рис. 14) [10].

- Основы клинической иммунологии (рис. 15) [11].

- Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств (рис. 16) [12].

Данную тему не оставили без внимания и в медицинской организации США. Врач знаменитой американской клиники Майо Эрик Мэттесон (рис. 17) работал над статьей о Вегенере и, когда наткнулся на прошлое доктора и подробно изучил его, убедил три медицинские организации переименовать редкое сосудистое заболевание «Гранулематоз Вегенера», так как тезка этого заболевания, знаменитый немецкий патолог доктор Фридрих Вегенер, был членом нацистской партии и принадлежал к военизированной организации [5].

С точки зрения вековой высоты истории и роли в ней тех или иных действующих лиц, события прошлого могут рассматриваться по-разному. Наша задача — не купировать или подтасовывать моральные качества и научные замыслы людей, для которых эксперимент на живых людях был выше гуманизма. Мы попытались охарактеризовать их

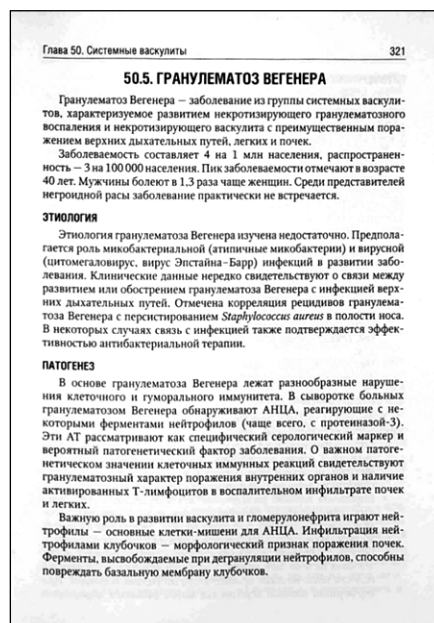
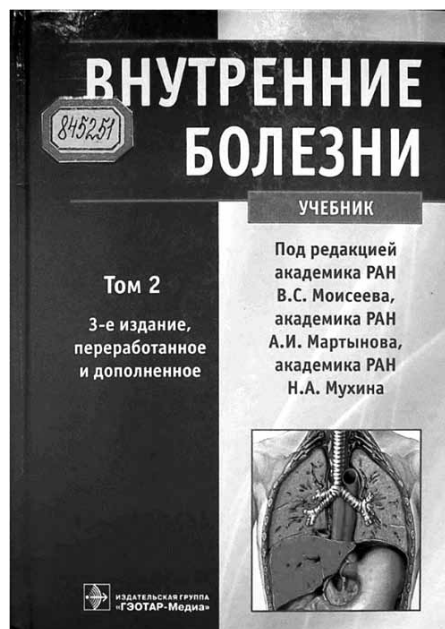


Рисунок 13. Внутренние болезни. Учебник, фрагмент
Figure 13. Internal diseases. An extract

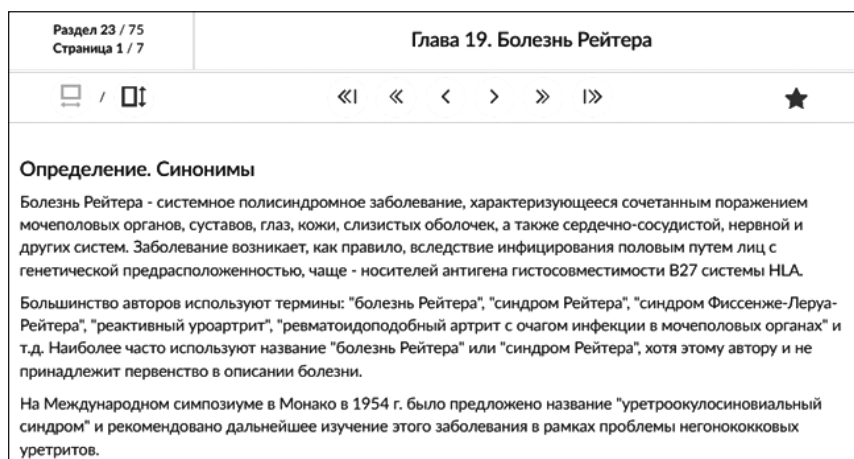


Рисунок 14. Дерматовенерология. Фрагмент из книги
Figure 14. Dermatovenereology. Tutorial, extract



позволяют сохранить функции позвоночника и осанку. Перспективным методом является иммунотерапия с применением различных типов МАТ (например, анти-ФНО- α -МАТ).

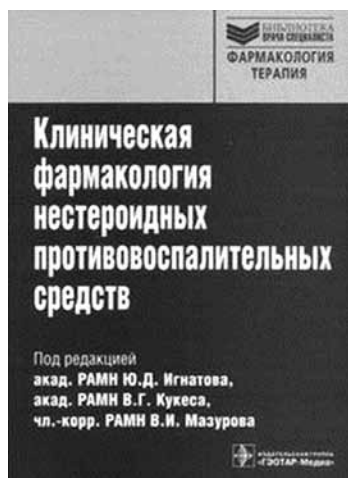
10.5.2. Другие разновидности серонегативных спондилоартритов

Синдром Рейтера и реактивный артрит

Синдром Рейтера - заболевание, проявляющееся поражением суставов (артритом), мочевыводящих путей (неспецифическим уретритом), глаз (конъюнктивитом и увеитом) и кожными проявлениями (в частности, кератодермией). Типичные клинические и лабораторные проявления этого заболевания отражены в клиническом случае 10-5. В тех случаях, когда поражение суставов является единственным проявлением синдрома Рейтера, говорят о реактивном артрите. Асимметричный артрит мелких суставов, прежде всего стопы, более характерен для синдрома Рейтера, чем для АС. Характерны эрозии суставных поверхностей (аналогичны таковым при РА), утолщение надкостницы в области пяточной, плюсневых костей и коленных суставов.

Среди всех разновидностей спондилоартритов взаимосвязь между инфекциями и развитием синдрома Рейтера является наиболее очевидной. Синдром Рейтера впервые был описан как осложнение кишечной инфекции. В настоящее время известно, что его причиной может быть инфекция, вызванная бактериями родов *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydia*. Однако в большинстве случаев связь между синдромом Рейтера и инфекцией установить не удается. 80% пациентов с синдромом Рейтера являются носителями HLA-B27 антигена. Болеют преимущественно мужчины в возрасте до 40 лет (женщины составляют менее 30% больных). Несмотря на то, что компоненты патогенных микроорганизмов (белки, ДНК) довольно часто выявляют в поражённых суставах, присутствия живых микроорганизмов выявить не удаётся. Следовательно, артрит-патия может являться следствием Т-клеточного ответа на антигены, высвобождающиеся при разрушении патогенных микроорганизмов. При лечении синдрома Рейтера в первую очередь назначают НПВС. Если НПВС неэффективны, назначают сульфасалазин, при необходимости - хлорохин или метотрексат. Для купирования выраженного болевого синдрома в ряде случаев показано внутрисуставное введение ГКС. Поражение суставов в большинстве случаев носит необратимый характер, поэтому антибиотикотерапия, направленная на элиминацию инфекционного агента, вызвавшего развитие синдрома Рейтера, не способна существенно образом изменить картину суставного синдрома. В большинстве случаев клинические признаки синдрома Рейтера проходят спустя несколько месяцев, иногда заболевание переходит в хроническую форму. Тяжёлая форма синдрома Рейтера может развиваться у ВИЧ-инфицированных лиц.

Рисунок 15. Основы клинической иммунологии. Фрагмент
Figure 15. Fundamentals of clinical immunology. An extract



Раздел 13 / 16 Страница 33 / 75	Применение нестероидных противовоспалительных средств для лечения болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани
«I» «» «<» «>» «I»	
Синдром Рейтера (болезнь Рейтера, уретроокулосиновитальный синдром) в настоящее время рассматривают как один из вариантов РеА. При этом выделяют две формы заболевания - спорадическую (венерическую), которая развивается при инфицировании <i>chlamydia trachomatis</i>, и эпидемическую, вызываемую <i>yersinia</i>, <i>salmonella</i>, <i>shigella</i> и др. Клинически синдром Рейтера проявляется серонегативным асимметричным олигоили моноартритом с уретритом (простатитом у мужчин и вагинитом или цервицитом у женщин) и глазными симптомами (конъюнктивитом, передним увеитом), что составляет классическую триаду Рейтера. При наличии поражений кожи и слизистых оболочек (баланита, кератодермии, изъязвлений слизистой оболочки ротовой полости и др.) диагностируют тетраду Рейтера. У подавляющего большинства больных с синдромом Рейтера обнаруживают антиген HLA-B27. Первые клинические проявления заболевания обычно возникают через 2-4 нед после перенесенной инфекции. Для развернутой стадии заболевания характерно поражение суставов, которое носит, как правило, асимметричный характер, при этом в патологический процесс вовлекаются крупные суставы нижних конечностей (коленные, голеностопные), суставы стоп, иногда крупные суставы верхних конечностей. Появление энтезопатий связано с развитием воспалительного процесса в местах прикрепления сухожилий к кости. Суставные эрозии не характерны, однако возможно их появление при хроническом течении заболевания. Иногда наблюдают гиперкератоз ногтей, ахиллобурсит и подошвенный фасцит. У 40% больных диагностируют сакроилит, чаще всего односторонний. Из внесуставных проявлений возможны развитие лихорадки, поражения глаз, перемежающихся выделений из уретры, иногда диагностируют кольцевидный баланит. Поражение глаз чаще всего проявляется односторонним конъюнктивитом, который характеризуется волнообразным течением с периодами обострения до 3-7 сут, иногда развитием увеита, иридоциклита, кератита и эписклерита. Характерные симптомы синдрома Рейтера - поражения кожи и слизистых оболочек, наблюдающиеся у 50-75% больных. Наиболее часто это баланит, кератодермия ладоней и подошв, эрозии слизистой оболочки полости рта, полиморфная эритема, уртикарная или узелковая сыпь, поражение ногтей и др.	

Рисунок 16. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Фрагмент
Figure 16. Clinical pharmacology of non-steroid antiinflammatory drugs. An extract



Рисунок 17. Эрик Мэттесон
Figure 17. Eric Matheson

в целом, выделяя определенные факты. Эти ученые были, безусловно, экспериментаторами, что позволило им совершить открытия в клинической медицине — как в лабораториях институтов, так и в «клиниках» нацистских лагерей смерти. Однако нельзя забывать, какой идеологии и мировоззрения придерживались эти экспериментаторы: нацистская утилитарность, злоба к людям и нациям, теория «расового превосходства» — весь этот ужас превращал ученых в настоящих свирепых монстров, лишаящих жизни других людей.

Так кто же они: ученые или сумасшедшие убийцы? Остается открытым вопрос: так должны ли заболевания носить эпонимы врачей-нацистов, чьи имена сохранились в истории как ученых, потерявших свой человеческий облик?

Ослопов В.Н.
<https://orcid.org/0000-000302901-0694>



Кущева А.В.

<https://orcid.org/0000-0003-4957-1763>

Томаш К.С.

<https://orcid.org/0000-0003-2699-6099>

Ослопова Ю.В.

<https://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

ЛИТЕРАТУРА

1. Чекоданова Т. А. Жизнь и деятельность немецкого врача Йозефа Менгеле // Международный студенческий научный вестник. Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2018. — № 5 — С. 1–9.
2. Сетевое издание «Военное обозрение». «Отряд 731»: конвейер смерти [электронный ресурс]. — 2010. — URL: <https://topwar.ru/824-otryad-731-konvejer-smerti.html>
3. Alexis Carrel — Nobel Lecture. From Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1901–1921, Elsevier Publishing Company, Amsterdam [электронный ресурс]. — 1967. — URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1912/carrel/facts/>
4. Большая медицинская энциклопедия (БМЭ) / под ред. Петровского Б.В. // Сов. Энциклопедия. — М., 1974–1989. — Т. 3. — 636 с.
5. Lorna Benson «Mayo doctor helped spearhead name change for disorder with Nazi namesake» // St. Paul, Minn [электронный ресурс]. — 2011. URL: <https://www.mprnews.org/story/2011/05/18/nazi-named-disorder-name-change>
6. Головач И.Ю. Биография доктора Фридриха Вегенера, описавшего гранулематозный системный васкулит. Что нам известно о его нацистском прошлом? // Український ревматологічний журнал. — 2013. — № 2. — С. 104–107.
7. Роберт Берг. Синдром убийцы // Журнал Глобальный еврейский онлайн-центр [электронный ресурс]. — 2008. — URL: <https://jewish.ru/ru/events/israel/2674/>
8. Толковый словарь избранных медицинских терминов (эпонимы и образные выражения) / авт.-сост. Л.П. Чурилов и др.; ред. Л.П. Чурилов, А.В. Колобов, Ю.И. Строев. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 336 с.
9. Моисеев В.С. Внутренние болезни. В 2 т. Т. 2.: учебник / Моисеев В.С., Мартынов А.И., Мухин Н.А. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 611 с.
10. Бутов Ю.С. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 1012 с.
11. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии / под ред. Р. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 416 с.
12. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 256 с.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.171.7

В.М. ГАЗИЗЯНОВА, О.В. БУЛАШОВА

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Хроническая сердечная недостаточность в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких у лиц пожилого и старческого возраста: клинические параллели

Контактная информация:**Булашова Ольга Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. С.С. Зимницкого**Адрес:** г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-987-296-14-03, **e-mail:** boulashova@yandex.ru

В последние десятилетия ведущей тенденцией развития современного общества является постарение населения, а также увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста. Старение оказывает существенное влияние на клинические характеристики, течение и прогноз заболеваний, вносит коррективы в тактику ведения и стандарты лечения. Как правило, данный контингент пациентов отличается высокой коморбидностью, что необходимо учитывать при фармакотерапии основного и конкурирующего заболеваний.

Цель исследования — изучить клинические характеристики пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у лиц пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. В данное исследование были включены 104 пациента с ХСН, в основном ишемической этиологии, в сочетании с ХОБЛ, которые были разделены на 3 группы: 1-я — моложе 60 лет, 2-я — 60–79 лет, 3-я — старше 80 лет. Для верификации клинического состояния были проведены: 6-минутный тест ходьбы, оценка по шкале клинического состояния (ШОКС), спирометрия, эхокардиография (ЭхоКГ), оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику.

Результаты. Пациенты старше 80 лет отличались от таковых менее 60 лет высокими баллами по ШОКС ($p = 0,038$), фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ($p = 0,007$), низкой ЧСС ($p = 0,021$). ЭхоКГ-параметры пациентов старше 80 лет характеризовались низкими величинами систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и конечного диастолического размера (КДР) в сравнении с лицами моложе 60 лет ($p = 0,004$ и $p = 0,038$). При изучении респираторной функции отмечено, что у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ с увеличением возраста уменьшается объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1 и функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно.

Выводы. Результаты исследования продемонстрировали, что клинический портрет пациента с ХСН в сочетании с ХОБЛ различается в зависимости от возраста, что требует интегрального подхода к тактике ведения пациента и стратификации риска неблагоприятных событий.

Ключевые слова: прогноз, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность.

(Для цитирования: Газизянова В.М., Булашова О.В. Хроническая сердечная недостаточность в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких у лиц пожилого и старческого возраста: клинические параллели. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 52–57)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-52-57

V.M. GAZIZYANOVA, O.V. BULASHOVA

Kazan State Medical University, Kazan

Chronic heart failure associated with chronic obstructive pulmonary disease in elderly and senile patients: clinical parallels

**Contact details:**

Bulashova O.V. — MD, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 296-14-03, **e-mail:** bulashova@yandex.ru

In recent decades, the leading trend in the development of modern society is the aging of the population, as well as an increase in the proportion of elderly and senile people. Aging has a significant impact on the clinical characteristics, course and prognosis of diseases, changes the management tactics and treatment standards. As a rule, these patients are highly comorbid, which must be taken into account in terms of pharmacotherapy of the underlying and competing diseases.

The purpose was to study the clinical characteristics of elderly and senile patients with chronic heart failure (CHF) in association with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. The study included 104 patients with CHF, mainly of ischemic etiology, in combination with COPD, who were divided into 3 groups: 1 — younger than 60 years old, 2 — 60–79 years old, 3 — over 80 years old. To verify the clinical condition, the following studies were carried out: a 6-minute walk test, an assessment on the clinical condition scale, spirometry, echocardiography (Echo-KG), and an assessment of the quality of life according to the Minnesota questionnaire.

Results. Patients older than 80 years old differed from those younger than 60 years old by high scores on assessment scale ($p = 0,038$), left ventricular ejection fraction (LVEF), ($p = 0,007$), and low heart rate ($p = 0,021$). The echocardiography parameters of patients over 80 years old were characterized by low values of systolic pressure in the pulmonary artery (PAP) and end diastolic size (EDS) in comparison with those under 60 years of age ($p = 0,004$ and $p = 0,038$). When studying the respiratory function, it was noted that in patients with CHF in combination with COPD, the forced expiratory volume in the first second decreases with increasing age (FEV₁₀ and functional vital capacity of the lungs (FVC), as well as Tiffno index.

Conclusion. The study results demonstrated that the clinical profile of a patient with CHF in combination with COPD differs depending on age, which requires an integral approach to patient management tactics and stratification of the risk of adverse events.

Key words: prognosis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure.

(For citation: Gazizyanova V.M., Bulashova O.V. Chronic heart failure associated with chronic obstructive pulmonary disease in elderly and senile patients: clinical parallels. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 52–57)

В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения неуклонно растет число пациентов пожилого и старческого возраста [1]. Количество хронических неинфекционных заболеваний у лиц пожилого возраста выше, что может существенно изменить клиническое течение и прогноз заболеваний [2]. Доминирующими причинами инвалидности и смертности остаются сердечно-сосудистые заболевания, в том числе инфаркт миокарда, который встречается в 60% у лиц пожилого возраста [3, 4].

Одним из распространенных синдромов в пожилом и старческом возрасте является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Причины этого явления известны — это в том числе и достижения в лечении сердечно-сосудистой патологии, но как бы хорошо не лечили, в финале кардиоваскулярного континуума — хроническая сердечная недостаточность. В структуре заболеваний у лиц 65–74 лет в 4–5% случаев преобладает хроническая сердечная недостаточность, тогда как в возрасте старше 75 лет встречается в 10% случаев [5]. Ежегодная смертность от ХСН составляет 1–2%. Согласно действующим рекомендациям, в структуре основных причин ХСН признаются артериальная гипертензия (95,5%), ишемическая болезнь сердца (69,7%), сахарный диабет (15,9%). В число не кардиальных заболеваний, которые могут привести к ХСН, относят хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), смертность от которой ежегодно растет [6, 7]. Результаты исследований демонстрируют, что ведущей причиной смертности при ХОБЛ являются заболевания кардиоваскулярной системы — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность [8]. Mannino D.M. и Jensen H.H. (2006–2007) изучали структуру причин смерти, обусловленной ХОБЛ, и определили в 25%: кардиоваскулярные события, в 20–33% опухоли и в 30% другие причины [9]. В исследовании Lung Health

Study был проведен анализ структуры смертельных исходов, связанных с ХОБЛ, который показал в 33% рак легких, в 22% — заболевания сердечно-сосудистой системы, в 7,8% — легочные причины (кроме рака), в 2,3% — неизвестные причины [10].

Пациенты старшего возраста характеризуются полиморбидностью, число болезней по мере старения возрастает. Характерным признаком является гетерогенность этиологических факторов формирования ХСН, что затрудняет диагностику, а следовательно, и лечение таких больных. Wright S.P. et al. (2003) верифицировали ХСН в 52% всех случаев на основании данных истории болезни и физикального исследования [11]. По мере повышения возраста наблюдается изменение клинических симптомов / признаков они становятся менее узнаваемы и характерны для сердечной недостаточности, дополнительные проявления болезни, встречающиеся при самой различной патологии, затрудняют точную диагностику стадии и функционального класса (ФК) ХСН, нередко у пациента преобладают нетипичные симптомы. Авторами отмечено отсутствие характерных для ХСН симптомов у трети пациентов [12]. Преобладание ХСН в структуре заболеваний у лиц старшего возраста обусловлено изменениями миокарда чаще с диастолической, чем с систолической дисфункцией [13]. Затрудняет диагностику и мультифокальный характер атеросклероза, который лежит в основе ИБС, — основной причины сердечной недостаточности. У пациентов пожилого и старческого возрастов ХСН играет существенную роль в формировании аффективных расстройств (тревоги / депрессии, расстройств когнитивной сферы), что оказывает отрицательное влияние на течение и прогноз и ухудшает приверженность к терапии, а следовательно, и ее эффективность [14].

Таким образом, очевидно, что исследование клинических характеристик ХСН у лиц старше 60 лет имеет свои особенности и является весьма акту-

Таблица 1. Характеристика изучаемых групп
Table 1. Characteristics of the studied groups

Изучаемые параметры	Исследуемые группы			p
	1-я группа < 60 лет (n = 20)	2-я группа 60–79 лет (n = 76)	3-я группа 80 лет и старше (n = 8)	
Возраст, г., М (SD)	55,25 (4,58)	69,32 (5,45)	83,75 (4,55)	$P_{1-2} = 0,0002$ $P_{1-3} < 0,0001$ $P_{2-3} < 0,0001$
ХСН ФКІ-II, абс. (%) ХСН ФКІІІ-IV, абс. (%)	9 (45,0) 11 (55,0)	32 (42,1) 44 (57,9)	4 (50,0) 4 (50,0)	$P > 0,05$
ШОКС, баллы, Ме [25; 75%]	5,35 (1,84)	5 [5,0;10,0]	20 [8,75; 20,0]	$P_{1-2} = 0,0002$ $P_{1-3} = 0,038$ $P_{2-3} = 0,637$
Тест ходьбы за 6 мин, метры, Ме [25; 75%]	294,0 [156,5; 318,25]	202,5 [153,0; 303,0]	183,5 [152,75; 228,0]	$P_{1-2} = 0,448$ $P_{1-3} = 0,600$ $P_{2-3} = 0,863$
ФВ ЛЖ, %, М(SD)	50,65 (6,96)	54,0 (8,32)	58,0 (2,67)	$P_{1-2} = 0,099$ $P_{1-3} = 0,007$ $P_{2-3} = 0,184$
ЧСС, уд./мин, М(SD)	78,12 (9,79)	77,06(10,15)	68,0 (11,58)	$P_{1-2} = 0,113$ $P_{1-3} = 0,004$ $P_{2-3} = 0,007$
Среднее количество сопут- ствующих ХСН заболеваний, М(SD)	3,5 (0,5)	3,9 (0,34)	5,5 (0,41)	$P_{1-2} = 0,083$ $P_{1-3} = 0,004$ $P_{2-3} = 0,007$
ПИКС в анамнезе, %	15,0	19,7	25,0	$P_{1-2} = 0,756$ $P_{1-3} = 0,605$ $P_{2-3} = 0,660$
Фибрилляция предсердий, %	10,0	10,5	25,0	$P_{1-2} = 0,654$ $P_{1-3} = 0,554$ $P_{2-3} = 0,241$
Сахарный диабет, %	5,0	11,8	0	$P_{1-2} = 0,682$
Частота курения, %	60,0	35,5	50,0	$P_{1-2} = 0,084$ $P_{1-3} = 0,690$ $P_{2-3} = 0,329$
Наследственность по кардио- васкулярной патологии, %	70,0	28,9	50,0	$P_{1-2} = 0,0018$ $P_{1-3} = 0,400$ $P_{2-3} = 0,245$
Уровень качества жизни, бал- лы, Ме [25; 75%]	30,0 [26,0; 66,0]	35,0 [21,75; 64,0]	54,0 [20,0; 61,5]	$P_{1-2} = 0,696$ $P_{1-3} = 0,959$ $P_{2-3} = 0,837$

Примечание: p_{1-2} — значимое различие параметров групп моложе 60 лет и 60–79 лет; p_{1-3} — значимое различие параметров групп моложе 60 лет и старше 80 лет; p_{2-3} — значимое различие при сравнении параметров групп 60–79 лет и старше 80 лет.
Note: p_{1-2} — significant difference in parameters of the groups younger than 60 y. o. and 60–79 y. o.; p_{1-3} — significant difference in parameters of the groups younger than 60 y. o. and older than 80 y. o.; p_{2-3} — significant difference in parameters of the groups of 60–79 y. o. and older than 80 y. o.

альным, так как будет способствовать повышению качества диагностики и эффективности персонафицированной тактики ведения и лечения.

Цель исследования — изучить базовые клинические характеристики пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ у лиц пожилого и старческого возраста.

Материал и методы

По критериям включения / исключения было отобрано 104 пациента с ХСН в сочетании с ХОБЛ. В структуре этиологии ХСН преобладала ИБС, в

том числе в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), которая прослеживалась у 87 (83,6%) пациентов. В соответствии с возрастной классификацией ВОЗ пациенты были подразделены на 3 группы: 1-я — моложе 60 лет, 2-я — 60–79 лет, 3-я — старше 80 лет. Проводилось тестирование по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни (КЖ), 6-минутный тест ходьбы (ТХ). При ХОБЛ дополнительно оценивали одышку и клинические симптомы по следующим шкалам: modified British Medical Research Council

questionnaire (mMRC), Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (CAT) и Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (CCQ). Эхокардиография проводилась по основным параметрам: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), размер левого предсердия (РЛП), систолическое давление в легочной артерии (СД в ЛА). Изучались следующие параметры методом спирометрии: ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; соотношение ОФВ1 к ФЖЕЛ; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; МОС25–МОС75 — минутные объемные скорости на 25–75% выдоха. За референсные значения принимали параметры, приведенные в Федеральных клинических рекомендациях по использованию спирометрии. Обструктивные нарушения констатировали

при ОФВ1 < 80%, ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией. Математический анализ результатов проводился по программе Statistica 10.0. Выборочная совокупность на нормальность распределения проверялась по критерию Шапиро — Уилка. При обработке данных рассчитывались средняя арифметическая и стандартное отклонение (М и SD) в случаях нормального распределения; при распределении, которое отличалось от нормального, подсчитывались медиана (Ме) 25 и 75%. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Исследование позволило оценить особенности клинических вариантов ХСН в сочетании с ХОБЛ в зависимости от возраста (табл. 1). По тяжести ХСН и принадлежности к ФК ХСН группы значимо не различались, что подтверждал анализ результатов теста ходьбы при межгрупповом сравнении. В то же

Таблица 2. Эхокардиографические параметры у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ в зависимости от возраста

Table 2. Echocardiographic parameters in patients with CHF in association with COPD depending on age

Параметр	Референсные значения	Исследуемые группы			Уровень значимости (p)
		< 60 лет (n = 20)	60–79 лет (n = 76)	80 и > (n = 8)	
РЛП, см, M(SD)	2,3–3,7	4,0 (0,42)	3,74 (0,54)	3,68 (0,41)	$P_{1-2} = 0,058$ $P_{2-3} = 0,765$ $P_{1-3} = 0,089$
РПЖ, см, M(SD)	2,5–3,0	2,93 (0,33)	2,83 (0,67)	2,86 (0,13)	$P_{1-2} = 0,529$ $P_{2-3} = 0,914$ $P_{1-3} = 0,562$
КСР, см, M(SD)	2,3–3,6	3,8 (0,63)	3,59 (0,71)	3,32 (0,40)	$P_{1-2} = 0,121$ $P_{2-3} = 0,423$ $P_{1-3} = 0,058$
КДР, см, M(SD)	3,7–5,6	5,13 (0,55)	4,87 (0,67)	4,63 (0,51)	$P_{1-2} = 0,112$ $P_{2-3} = 0,241$ $P_{1-3} = 0,038$
СД в ЛА, мм рт. ст. M(SD)	23–26	39,25 (13,70)	33,67 (11,52)	23,25 (7,61)	$P_{1-2} = 0,067$ $P_{2-3} = 0,014$ $P_{1-3} = 0,004$
ФВ ЛЖ, %, M(SD)	50–70	50,65 (6,96)	54,0 (8,32)	58,0 (2,67)	$P_{1-2} = 0,099$ $P_{1-3} = 0,007$ $P_{2-3} = 0,184$
ТЗСЛЖ, см, M(SD)	0,60–1,10	1,08 (0,14)	1,06 (0,18)	1,00 (0,14)	$P_{1-2} = 0,754$ $P_{2-3} = 0,329$ $P_{1-3} = 0,206$
ТМЖП, см, M(SD)	0,60–1,10	1,10 (0,15)	1,14 (0,22)	1,03 (0,16)	$P_{1-2} = 0,481$ $P_{2-3} = 0,201$ $P_{1-3} = 0,314$
ММЛЖ (г/м²), M(SD)	67–224	259,9 (74,18)	244,13 (81,99)	202,75 (76,20)	$p_{1-2} = 0,458$ $p_{2-3} = 0,175$ $p_{1-3} = 0,084$

Примечание: p_{1-2} — достоверность различий параметров групп моложе 60 лет и 60–79 лет; p_{1-3} — достоверность различий параметров групп моложе 60 лет и старше 80 лет; p_{2-3} — достоверность различий параметров групп 60–79 лет и старше 80 лет.

Note: p_{1-2} — significant difference in parameters of the groups younger than 60 y. o. and 60–79 y. o.; p_{1-3} — significant difference in parameters of the groups younger than 60 y. o. and older than 80 y. o.; p_{2-3} — significant difference in parameters of the groups of 60–79 y. o. and older than 80 y. o.

время клинические симптомы / признаки сердечной недостаточности, оцениваемые по ШОКС, были значительнее в группе 80 лет и старше, а также 60–79 лет, чем среди пациентов моложе 60 лет.

Средний показатель ФВЛЖ во всех группах соответствовал хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СН с ФВЛЖ), но определялось различие между ФВЛЖ 1-й и 3-й групп ($p = 0,007$). В исследовании Bharathi Upathya и соавт. (2020) у пациентов старше 65 лет в половине случаев наблюдалась ХСН с ФВЛЖ, старше 90 лет ХСН с ФВЛЖ отмечалась практически у всех пациентов [15]. С увеличением возраста прослеживалось и снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое: ниже в 3-й группе в сравнении с 1-й ($p = 0,004$) и 3-й в сравнении с 2-й группами ($p = 0,007$).

Известно, что по мере старения количество заболеваний у одного больного возрастает. В проведенном исследовании у лиц 80 лет и старше было в среднем 5 заболеваний и более, у пациентов моложе 60 лет — 3,3 ($p = 0,04$), 60–79 лет — 3,9. Авторами Королева М.В. и др. (2019) отмечено увеличение общего количества заболеваний с возрастом у женщин, также отмечалось увеличение количества женщин, имеющих 3 и более заболевания [16].

Проведен анализ эхокардиографических показателей в зависимости от возраста пациентов (табл. 2).

По данным эхокардиографии отмечено, что лица старше 80 лет отличаются меньшими значениями КДР и СД в ЛА, но большей величиной ФВЛЖ.

Сунцовой С.А. (2017) были изучены ЭхоКГ-параметры у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХОБЛ, было показано, что при ХОБЛ в сочетании с ХСН у пациентов старше 60 лет чаще развивается диастолическая дисфункция левого желудочка, происходит ремоделирование левых и правых камер сердца, что сопровождается формированием сердечной недостаточности, в основном с сохраненной ФВЛЖ [17].

Анализ данных дыхательной функции пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ в возрастном аспекте показал, что с возрастом (старше 80 лет) снижаются ОФВ1 и ФЖЕЛ ($p = 0,031$ и $p = 0,04$ соответственно) (табл. 3). Такие показатели, как МОС25, МОС50 и МОС75 существенно не изменяются.

В предыдущих исследованиях авторов данной статьи (2018) уже было показано наличие обструктивных нарушений у пациентов с ХСН в 5,1% случаев, смешанной респираторной дисфункции — в 10,2%, что характерно для пожилых людей независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности [18, 19]. Другими исследователями демонстрируется наличие рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания в 32% случаев у пациентов с ХСН ишемической этиологии в сочетании с ХОБЛ, смешанных и обструктивных в 9% случаев [20]. Вышеуказанные данные указывают на необходимость проведения спирометрии пациентам не только с ХОБЛ, но и с ХСН, в том числе в сочетании с ХОБЛ с целью своевременной верификации нарушений и коррекции фармакотерапии.

Таблица 3. Респираторная функция при ХСН в сочетании с ХОБЛ
Table 3. Respiratory function in patients with CHF in combination with COPD

Показатель	Должные величины	Исследуемые группы			P
		< 60 лет (n = 20)	60–79 лет (n = 76)	> 80 лет (n = 8)	
ОФВ ₁ , % д. в., M(SD)	> 80%	51,62 (14,83)	50,96 (13,82)	45,41 (14,25)	$P_{1-2} = 0,115$ $P_{1-3} = 0,031$ $P_{2-3} = 0,889$
ФЖЕЛ, % д. в., M(SD)	> 80%	89,71 (10,88)	78,79 (21,77)	74,28 (19,44)	$P_{1-2} = 0,557$ $P_{1-3} = 0,04$ $P_{2-3} = 0,119$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %, M(SD)	> 70%	67,33 (4,52)	67,01 (6,98)	64,02 (7,81)	$P_{1-2} = 0,100$ $P_{1-3} = 0,273$ $P_{2-3} = 0,04$
ЖЕЛ, % д. в., M(SD)	> 80%	62,58 (15,55)	64,31 (15,90)	63,88 (20,0)	$P_{1-2} = 0,671$ $P_{1-3} = 0,856$ $P_{2-3} = 0,943$
МОС ₂₅ , % д. в., Me [25; 75%]	> 60%	27,0 [21,0; 42,0]	32,0 [21,0; 51,0]	34,55 [20,25; 52,17]	$P_{1-2} = 0,252$ $P_{1-3} = 0,577$ $P_{2-3} = 0,904$
МОС ₅₀ , % д. в., Me [25; 75%]	> 60%	23,0 [13,55; 29,0]	27,5 [17,3; 41,25]	32,0 [21,25; 45,8]	$P_{1-2} = 0,712$ $P_{1-3} = 0,792$ $P_{2-3} = 0,712$
МОС ₇₅ , % д. в., Me [25; 75%]	> 60%	21,0 [18,0; 29,5]	27,0 [18,0; 41,3]	35,65 [25,75; 42,22]	$P_{1-2} = 0,419$ $P_{1-3} = 0,075$ $P_{2-3} = 0,669$

Примечание: p_{1-2} — достоверность различий параметров групп моложе 60 лет и 60–79 лет; p_{1-3} — достоверность различий параметров групп моложе 60 лет и старше 80 лет; p_{2-3} — достоверность различий параметров групп 60–79 лет и старше 80 лет.

Note: p_{1-2} — significant difference in parameters of the groups younger than 60 y. o. and 60–79 y. o.; p_{1-3} — significant difference in parameters of the groups younger than 60 y. o. and older than 80 y. o.; p_{2-3} — significant difference in parameters of the groups of 60–79 y. o. and older than 80 y. o.



Выводы

1. Группа пациентов старше 80 лет отличаются от пациентов моложе 60 лет высокими баллами по ШОКС ($p = 0,038$), большей ФВ ЛЖ ($p = 0,007$), низкой ЧСС ($p = 0,021$).

2. Большинство эхокардиографических параметров у пациентов различных возрастных групп не различаются. Пациенты старше 80 лет характеризуются низкими величинами СД в ЛА и КДР ($p = 0,004$ и $p = 0,038$).

3. По данным спирометрии отмечено, что у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ с увеличением возраста в структуре вентиляционных нарушений преобладают обструктивные нарушения или смешанные.

Газиязнова В.М.

<https://orcid.org/0000-0002-5601-8360>

Булашова О.В.

<https://orcid.org/0000-0002-7228-5848>

ЛИТЕРАТУРА

1. Подобед И.В., Кравченко Е.С., С.Г. Тестова. Сочетание терапевтического и гериатрического подходов в оценке состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2020. — № 2. — С. 83–94.
2. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2015. — № 11 (1). — С. 4–7.
3. Основные факторы риска, приводящие к инвалидности в престарелом возрасте и меры ее профилактики. [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. — URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/74709/E82970R.pdf?ua=1 (дата обращения: 07.11.2017).
4. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и соавт. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции // Клиническая медицина. — 2016. — № 94 (6). — С. 463–466.
5. Robin A.P. et al. Heart failure in older patients // Br J Cardiol. — 2006. — Vol. 13 (4). — P. 257–266.
6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — № 58 (S6). — С. 1–164.
7. Федеральная программа «Хронические обструктивные бо-

лезни легких» / под ред. А.Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 2004. — С. 63.

8. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // Eur Heart J. — 2005. — № 26 (18). — P. 1887–1894.

9. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends // Lancet. — 2007. — № 370 (9589). — P. 765–773.

10. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial // Ann Intern Med. — 2005. — № 142 (4). — P. 233–239.

11. Wright S.P., Doughty R.N., Pearl A. et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial // J Am Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 42 (10). — P. 1793–1800.

12. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A. et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests // Eur Journal Heart Failure. — 2011. — Vol. 13 (5). — P. 518–527.

13. Кириченко А.А. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста // Consilium medicum. — 2014. — № 10. — С. 82–86.

14. Вологодина И.В., Симаненков В.И., Порошина Е.Г. и др. Качество жизни и приверженность терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, коморбидными когнитивными и аффективными нарушениями // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 45–49.

15. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management / Bharathi Upadhyay, Dalane W. Kitzman // Clinical Cardiology. — 2020. — Vol. 43. — P. 145–155.

16. Современные направления фармакотерапии и гериатрических пациентов полиморбидность — полипрагмазия — депрескрий-бинг / М.В. Королёва, А.Н. Ильницкий, Е.В. Кудашкина и др. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2019. — № 3. — С. 150–171.

17. «Хроническое полиморбидное сердце» и хроническая сердечная недостаточность у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких / В.А. Сунцова, В.И. Трофимов, Д.А. Сунцов и др. // Успехи современной науки. — 2017. — Т. 2, № 12. — С. 112–120.

18. Газиязнова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В. Исследование респираторной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различным диапазоном фракции выброса // Кардиология. — 2018. — Vol. 58 (S5). — С. 38–42.

19. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина. — 2013.

20. Ишемическая болезнь сердца в разрезе респираторных проблем / Р.Ф. Хамитов, К.Р. Сулбаева, Л.Ю. Пальмова, Д.И. Мушарапова // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, прил. 1. — С. 98–101.

УДК 616.132.2-002

Е.Н. ИВАНЦОВ, Н.Р. ХАСАНОВ

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома среди носителей различных полиморфных вариантов генов ангиогенеза

Контактная информация:

Хасанов Нияз Рустемович — д.м.н., профессор, завкафедрой пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-987-290-60-21, **e-mail:** ybzp@mail.ru

Целью исследования было изучить атеросклеротические изменения анатомии коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома и различными генотипами rs3825807 гена ADAMTS7 и rs699947 гена VEGF-A. В исследование были включены 116 пациентов, среди которых 69 (59%) мужчин с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) до 55 лет и 47 (41%) женщин с его развитием до 65 лет. У всех пациентов во время стационарного лечения по данным коронарографии выявлен по меньшей мере 1 стеноз $\geq 40\%$. У включенных в исследование пациентов определялся генотип rs3825807 гена ADAMTS7 и rs699947 гена VEGF-A методом ПЦР. Распространенность CC генотипа rs699947 гена VEGF-A у пациентов со стенозом огибающей ветви левой коронарной артерии была меньше, чем у пациентов при отсутствии такого поражения (0,26 против 0,46, $p = 0,03$; ОШ = 0,419; 95% ДИ: 0,187–0,941). Распространенность TT генотипа rs3825807 гена ADAMTS7 у пациентов с ранней манифестацией ОКС со стенозом задней базальной ветви и задней межжелудочковой ветви значимо больше (0,78 против 0,35, $p = 0,027$), чем у пациентов без стеноза ЗБВ и ЗМЖВ, (ОШ = 6,36; 95% ДИ: 1,27–32,59). Таким образом, при развитии острого коронарного синдрома у мужчин до 55 лет, у женщин — до 65 лет, носительство генотипа аллеля Ar699947 гена VEGF-A ассоциировано с поражением огибающей ветви левой коронарной артерии, а носительство TT генотипа rs3825807 гена ADAMTS7 с поражением задней межжелудочковой ветви и задней базальной ветви правой коронарной артерии.

Ключевые слова: rs699947 VEGF-A, rs3825807 ADAMTS7, ОКС, раннее развитие ОКС.

(Для цитирования: Иванцов Е.Н., Хасанов Н.Р. Особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома среди носителей различных полиморфных вариантов генов ангиогенеза. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 58–62)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-58-62

E.N. IVANTSOV, N.R. KHASANOV

Kazan State Medical University, Kazan

Features of atherosclerotic lesion of coronary arteries in patients with early development of acute coronary syndrome among the carriers of various polymorphic angiogenesis genes

Contact details:

Khasanov N.R. — MD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-987-290-60-21, **e-mail:** ybzp@mail.ru.



The purpose was to examine atherosclerotic changes in the anatomy of coronary arteries in patients with early acute coronary syndrome among carriers of different genotypes: rs3825807 of the ADAMTS7 gene and rs699947 of the VEGF-A gene. The study included 116 patients, 69 (59%) men and 47 (41%) women with the first manifestation of acute coronary syndrome (ACS) before 55 years and 65 years respectively. Coronary angiography revealed at least one stenosis $\geq 40\%$ in all patients during in-house treatment. The genotype of rs3825807 ADAMTS7 gene and rs699947 VEGF-A gene was determined by PCR in all patients. The prevalence of CC genotype rs699947 VEGF-A gene in patients with left circumflex artery stenosis was less than in patients without such a lesion (0,26 versus 0,46, $p = 0,03$; OR = 0,419; 95% CI: 0,187–0,941). The prevalence of TT genotype rs3825807 ADAMTS7 gene in patients with early manifestation of ACS with stenosis of the posterior basal branch and posterior interventricular branch of the right coronary artery was significantly higher (0,78 versus 0,35, $p = 0,027$) than in patients without these lesions (OR = 6,36; 95% CI: 1,27–32,59). Thus, with the development of acute coronary syndrome in men up to 55 years old, in women up to 65 years old, the carriage of the A allele rs699947 VEGF-A gene is associated with lesions of left circumflex artery, and the carriage of TT genotype rs3825807 ADAMTS7 gene is associated with lesions of the posterior interventricular branch and the posterior basal branch of the right coronary artery.

Key words: rs699947 VEGF-A, rs3825807 ADAMTS7, ACS, early development of ACS.

(For citation: Ivantsov E.N., Khasanov N.R. Features of atherosclerotic lesion of coronary arteries in patients with early development of acute coronary syndrome among the carriers of various polymorphic angiogenesis genes. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 58–62)

Наследственность в группе атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний давно находится под пристальным вниманием медицинского сообщества. Семейный анамнез ишемической болезни сердца (ИБС), в частности наличие инфаркта миокарда у родственников повышает сердечно-сосудистый риск [1, 2]. Возникновение ИБС до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин считается преждевременным ее развитием. Фремингемское исследование показало повышение вдвое вероятности возникновения сердечно-сосудистого заболевания у человека при наличии у его родителей преждевременной ИБС независимо от традиционных клинических факторов риска [3].

Исследования по изучению носительства редких второстепенных аллелей или сильнодействующих мутаций в одном гене в ассоциации с ИБС предоставили ключевые материалы в понимании механизмов патогенеза ИБС, однако они не объясняют большей распространенности ИБС в определенной популяции. Для большинства людей унаследованный риск ИБС является результатом воздействия многих общих генетических факторов (частота минорных аллелей $> 5\%$) небольшой величины эффекта, действующих в совокупности и наряду с факторами окружающей среды и образом жизни [4, 5].

Одной из наиболее частых клинических форм ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), объединяющей инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, ИМ без подъема ST на ЭКГ и нестабильную стенокардию [6].

Гены ангиогенеза, в том числе ген ADAMTS7 и ген VEGF-A, отмечены во многих исследованиях в ассоциации с ИБС, в частности с ИМ. Участие в ангиогенезе этих генов может обуславливать их роль в формировании определенного атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) [7, 8].

Следует отметить, что ИБС не всегда сопровождается атеросклерозом КА и ишемия миокарда может быть следствием эмболии или спазма КА. Тем не менее именно атеросклеротические процессы в стенках КА обычно приводят к развитию одной из форм ИБС [9], а стандартом выявления сужения просвета коронарных артерий является коронарная ангиография (КАГ) [10].

Целью исследования было изучить атеросклеротические изменения анатомии коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома среди носителей различных генотипов rs3825807 гена ADAMTS7 и rs699947 гена VEGF-A.

Материал и методы

В исследование были включены 116 пациентов, среди которых 69 (59%) мужчин с развитием ОКС до 55 лет и 47 (41%) женщин с развитием ОКС до 65 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиологии и установленным по данным КАГ, проведенной в текущую госпитализацию, стенозом любой из КА $\geq 40\%$. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. У включенных в исследование пациентов определялся генотип rs3825807 гена ADAMTS7 и rs699947 гена VEGF-A методом ПЦР. Для проведения ПЦР использовался амплификатор CFX96 (BioRad, USA) с возможностью проведения анализа флуоресценции «по конечной точке» и наборы реагентов для амплификации ДНК компании «Тест Ген».

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). При нормальном распределении данные описывались в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю при нормальном распределении проводили с применением t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Анализ многопольных таблиц сопряженности выполнялся с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия

Фишера (для малых групп). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили при помощи StatTech версии 2.3.0.

Результаты исследования

Изучена локализация и распространенность атеросклеротических стенозов КА. Проведен анализ тяжести поражения КА по шкалам Gensini и SYNTAX Score.

Распространенность различных генотипов rs699947 гена VEGF-A среди пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА), передней межжелудочковой ветви ПМЖВ ЛКА, диагональной ветви (ДВ) ПМЖВ, огибающей ветви (ОВ) ЛКА, вет-

ви тупого края (ВТК) ОВ, правой коронарной артерии (ПКА), задней базальной ветви (ЗБВ) и задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ) $\geq 40\%$ представлена в табл. 1.

Распространенность всех генотипов rs699947 гена VEGF-A значимо не различалась при различной локализации поражения КА, за исключением ОВ ЛКА. У пациентов с ранним развитием ОКС распространенность CC генотипа rs699947 гена VEGF-A среди пациентов со стенозом ОВ $\geq 40\%$ была ниже в 2,4 раза, по сравнению с пациентами с ранним развитием ОКС без стенозов ОВ, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,419; 95% ДИ: 0,187–0,941). Частота генотипов AC

Таблица 1. Распространенность различных генотипов rs699947 гена VEGF-A у пациентов с ранней манифестацией ОКС при различной локализации стеноза КА $\geq 40\%$
Table 1. Prevalence of various genotypes of rs699947 VEGF-A gene in patients with early manifestation of ACS under various localization of coronary artery stenosis $\geq 40\%$

Поражение КА	Частота генотипов rs699947 гена VEGFA					
	CC	p	AC	p	AA	p
Стеноз ствола ЛКА (n = 11) без стеноза ствола ЛКА (n = 105)	0,09 0,21	0,53	0,64 0,40	0,2	0,27 0,39	0,45
Стеноз ПМЖВ (n = 83) без стеноза ПМЖВ (n = 33)	0,19 0,24	0,71	0,44 0,36	0,34	0,37 0,39	0,61
Стеноз ДВ (n = 27) без стеноза ДВ (n = 89)	0,15 0,22	0,43	0,41 0,42	0,94	0,44 0,36	0,59
Стеноз ОВ (n = 46) без стеноза ОВ (n = 70)	0,26 0,46	0,03	0,50 0,36	0,13	0,24 0,18	0,49
Стеноз ВТК (n = 32) без стеноза ВТК (n = 84)	0,16 0,22	0,95	0,47 0,40	0,46	0,38 0,38	0,46
Стеноз ПКА (n = 73) без стеноза ПКА (n = 43)	0,23 0,16	0,51	0,37 0,50	0,14	0,40 0,34	0,36
Стеноз ЗБВ и ЗМЖВ (n = 9) без стенозов ЗБВ и ЗМЖВ (n = 107)	0,11 0,21	0,3	0,33 0,43	0,73	0,56 0,36	0,68

Таблица 2. Распространенность различных генотипов rs3825807 гена ADAMTS7 у пациентов с ранней манифестацией ОКС при различной локализации поражений КА $\geq 40\%$
Table 2. Prevalence of various genotypes of rs3825807 ADAMTS7 gene in patients with early manifestation of ACS under various localization of coronary artery stenosis $\geq 40\%$

Локализация поражения КА	Частота генотипов rs3825807 гена ADAMTS7					
	CC	p	CT	p	TT	p
Стеноз ствола ЛКА (n = 11) без стеноза ствола ЛКА (n = 105)	0.10 0,45	1	0,45 0,47	1	0,45) 0,38	0,75
Стеноз ПМЖВ (n = 83) без стеноза ПМЖВ (n = 33)	0,13 0,21	0,26	0,50 0,36	0,13	0,37 0,42	0,5
Стеноз ДВ (n = 27) без стеноза ДВ (n = 89)	0,22 0,13	0,36	0,30 0,51	0,06	0,48 0,36	0,26
Стеноз ОВ (n = 46) без стеноза ОВ (n = 70)	0,20 0,13	0,43	0,39 0,51	0,25	0,41 0,36	0,65
Стеноз ВТК (n = 32) без стеноза ВТК (n = 84)	0,16 0,05	1	0,34 0,51	0,13	0,50 0,34	0,13
Стеноз ПКА (n = 73) без стеноза ПКА (n = 43)	0,16 0,14	0,79	0,47 0,45	0,97	0,37 0,41	0,72
Стеноз ЗБВ и ЗМЖВ (n = 9) без стенозов ЗБВ и ЗМЖВ (n = 107)	0 0,17	0,35	0,22 0,48	0,18	0,78 0,35	0,03

и AA rs699947 гена VEGF-A у пациентов с наличием и отсутствием стенозов не различалась.

Распространенность различных генотипов rs3825807 гена ADAMTS7 у пациентов со стенозом ствола ЛКА, ПМЖВ ЛКА, ДВ ПМЖВ, ОБ ЛКА, ветви тупого края ВТК ОБ, ПКА, ЗБВ и ЗМЖВ $\geq 40\%$ представлена в табл. 2.

Распространенность всех генотипов rs3825807 гена ADAMTS7 значимо не различалась при различной локализации поражения КА $\geq 40\%$, за исключением стенозов ЗБВ и ЗМЖВ. Частота встречаемости генотипа ТТ rs3825807 гена ADAMTS7 у пациентов с ранней манифестацией ОКС со стенозом ЗБВ и ЗМЖВ значимо выше (0,78 против 0,35, $p = 0,027$), чем у пациентов без стеноза ЗБВ и ЗМЖВ, отношение шансов были статистически значимым (ОШ = 6,36; 95% ДИ 1,27–32,59).

Тяжесть атеросклеротического поражения КА мы оценили с применением шкал Gensini (табл. 3) и SYNTAX Score (табл. 4) с подсчетом суммы баллов по ним.

Тяжесть атеросклероза КА, характеризующая суммой баллов по шкале Gensini, не различалась у пациентов с ранней манифестацией ОКС среди носителей различных генотипов rs699947 гена VEGF-A и rs3825807 гена ADAMTS7 (табл. 3).

Тяжесть атеросклероза КА, характеризующая суммой баллов по шкале SYNTAX Score не различалась у пациентов с ранней манифестацией ОКС среди носителей различных генотипов rs699947 гена VEGF-A, rs3825807 гена ADAMTS7.

Выводы:

1. При возникновении острого коронарного синдрома у мужчин до 55 лет, у женщин — до 65 лет, носительство аллеля Arс699947 VEGF-A ассоциировано с атеросклеротическим поражением ОБ левой коронарной артерии, а носительство генотипа СС rs699947 гена VEGF-A почти на 60% снижает риск развития стеноза ОБ $\geq 40\%$. Носительство генотипа ТТ rs3825807 ADAMTS7 ассоциировано с атеросклеротическим поражением задней межжелудочковой ветви и задней базальной ветви правой коронарной артерии;

2. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий при оценке с применением шкал SYNTAX Score и Gensini, а также поражение ствола левой коронарной артерии, передней межжелудочковой артерии и ее диагональных ветвей, ветвей тупого края огибающей артерии, правой коронарной артерии не ассоциированы с генотипами rs3825807 ADAMTS7 и rs699947 VEGF-A.

Таблица 3. Тяжесть атеросклероза КА, характеризующая суммой баллов по шкале Gensini, у пациентов с ранней манифестацией ОКС среди носителей различных генотипов rs699947 гена VEGF-A и rs3825807 гена ADAMTS7

Table 3. Severity of coronary artery atherosclerosis, characterized by a sum of Gensini scale scores, in patients with early manifestation of ACS, among carriers of various genotypes of rs699947 VEGF-A gene and rs3825807 ADAMTS7 gene

Генетические факторы		Сумма баллов по шкале Gensini, M $\pm$ SD (95% ДИ) Me [Q1–Q3]	P
Генотипы rs699947 гена VEGFA	CC	32 $\pm$ 22 (26–39)	$P_{1-2,3} = 0,802$ $P_{2-1,3} = 0,818$ $P_{1,2-3} = 0,859$
	AC	30 [16–44]	
	AA	31 [12–48]	
Генотипы rs3825807 гена ADAMTS7	CC	28 [17–39]	$P_{1-2,3} = 0,644$ $P_{2-1,3} = 0,737$ $P_{1,2-3} = 1$
	CT	28 [18–53]	
	TT	29 [16–44]	

Таблица 4. Тяжесть атеросклероза КА, характеризующая суммой баллов по шкале SYNTAX Score, у пациентов с ранней манифестацией ОКС среди носителей различных генотипов rs699947 гена VEGF-A, rs3825807 гена ADAMTS7

Table 4. Severity of coronary artery atherosclerosis, characterized by a sum of SYNTAX Score scale scores, in patients with early manifestation of ACS, among carriers of various genotypes of rs699947 VEGF-A gene and rs3825807 ADAMTS7 gene

Генетические факторы		Сумма баллов по шкале SYNTAX Score, Me [Q1–Q3]	P
Генотипы rs699947 гена VEGFA	CC	10 [7–20]	$P_{1-2,3} = 0,726$ $P_{2-1,3} = 0,984$ $P_{1,2-3} = 0,657$
	AC	10 [6–20]	
	AA	12 [2–20]	
Генотипы rs3825807 гена ADAMTS7	CC	10 [6–17]	$P_{1-2,3} = 0,669$ $P_{2-1,3} = 0,393$ $P_{1,2-3} = 0,578$
	CT	11 [7–22]	
	TT	10 [5–17]	

Хасанов Н.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-7760-0763>

Иванцов Е.Н.

<https://orcid.org/0000-0001-8063-4959>

ЛИТЕРАТУРА

1. Herapath C.E.K., Perry C.B. The coronary arteries in a case of familial liability to sudden death // *British Medical Journal*. — 1930. — Vol. 3614 (1). — P. 685–687.
2. Thomas C.B., Cohen B.H. The familial occurrence of hypertension and coronary artery disease, with observations concerning obesity and diabetes // *Annals of Internal Medicine*. — 1955. — Vol. 1 (42). — P. 90–127.
3. D'Agostino R.B. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2008. — Vol. 6 (117). — P. 743–753.
4. Howie B. et al. Fast and accurate genotype imputation in genome-wide association studies through pre-phasing // *Nature Genetics*. — 2012. — Vol. 8 (44). — P. 955–959.
5. International Human Genome Sequencing Consortium Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*. — 2001. — Vol. 6822 (409). — P. 860–921.
6. Collet J.-P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. — 2021. — Vol. 14 (42). — P. 1289–1367.
7. Arner E.C. Aggrecanase-mediated cartilage degradation // *Current Opinion in Pharmacology*. — 2002. — Vol. 3 (2). — P. 322–329.
8. Ma W.-Q. et al. Association of genetic polymorphisms in vascular endothelial growth factor with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis // *BMC Medical Genetics*. — 2018. — Vol. 1 (19). — P. 108.
9. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. Фокус на инфаркт миокарда 2-го типа // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2018. — № 4 (3).
10. Di Guglielmo L., Montemartini C. Anatomical variations and congenital anomalies of the coronary arteries. Personal experience (author's transl) // *Annales De Radiologie*. — 1975. — Vol. 3 (18). — P. 255–257.



УДК 616-036.22

**Ф.А. ХАБИРОВ^{1,2}, Т.И. ХАЙБУЛЛИН^{1,2}, Е.В. ГРАНАТОВ², Э.Ф. РАХМАТУЛЛИНА¹, В.А. ШИХОВА²,
М.А. ЯКУПОВ², А.Р. ХАЙБУЛЛИНА²**

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования» МЗ РФ России, г. Казань

²Республиканский клинический неврологический центр МЗ РТ, г. Казань

Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний спектра оптиконевромиелита в Республике Татарстан

Контактная информация:

Хабиров Фарит Ахатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, руководитель республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ

Адрес: 420021, г. Казань, ул. Ватутина, 13, **тел.:** +7 (843) 278-23-17, **e-mail:** rkbvl@tatar.ru

Цель исследования — изучить эпидемиологические и клинические особенности заболеваний спектра неврооптикомиелита (ЗСОНМ) в Республике Татарстан (РТ).

Материал и методы. Ретроспективный анализ пациентов с ЗСОНМ (в соответствии с критериями 2015 г.), наблюдавшихся в РКНЦ с 2017 по 2021 гг. ($n = 35$). Анализировали демографические характеристики, возраст начала заболевания, клинические проявления в начале заболевания, наличие анти-AQP4, тип течения заболевания, инвалидизацию (по шкале EDSS) и ее динамику, патогенетическую терапию.

Результаты и выводы. В 2021 г. распространенность ЗСОНМ в РТ 0,90 на 100 тыс., усредненная заболеваемость за анализируемый период — 0,83 на 1 млн населения в год. Из 35 пациентов женщин было 24 (69%), мужчины — 11 (31%). Средний возраст пациентов составил 43,4 (12,7) лет. Частота выявления анти-AQP4 составила 49% (17 пациентов). ЗСОНМ начинались в среднем возрасте 37,2 (9,0) лет, как правило с развития неврита зрительного нерва и/или острого миелита (94%), преобладающим типом течения заболевания был рецидивирующий — у 29 (83%) пациентов. Предположительно монофазный тип течения наблюдали преимущественно у пациентов без анти-AQP4 (5 из 6). Все пациенты с рецидивирующим течением получали базисную терапию, преимущественно глюкокортикоидами перорально (49) и/или азатиоприном (20%), либо митоксантроном (11%). Частота достижения стойкой ремиссии варьировала от 35 до 57%. Практически у всех пациентов с рецидивирующим течением наблюдали увеличение EDSS в динамике, которое было более выраженным при позитивных по анти-AQP4 формах ЗСОНМ, по сравнению с негативными (с 3,8 до 5,4 баллов за 4,4 (3,3) года, и с 2,9 до 3,8 баллов за 4,0 (3,0) соответственно).

Ключевые слова: оптиконевромиелит, болезнь Девика, заболевания спектра оптиконевромиелита, эпидемиология, заболеваемость, распространенность, Республика Татарстан.

(Для цитирования: Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Рахматуллина Э.Ф., Шихова В.А., Якупов М.А., Хайбуллина А.Р. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний спектра оптиконевромиелита в Республике Татарстан. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 63–68)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-63-68

**F.A. KHABIROV^{1,2}, T.I. KHAIBULLIN^{1,2}, E.V. GRANATOV², E.F. RAHMATULLINA¹, V.A. SHIKHOVA²,
M.A. YAKUPOV², A.R. KHAIBULLINA¹**

¹Kazan State Medical Academy, Kazan

²Republican Clinical Neurological Centre, Kazan

Epidemiological and clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders in the Republic of Tatarstan

Contact details:

Khabirov F.A. — MD, Professor, Head of the Department of Neurology, Head of the Republican Clinical Diagnostic Centre on Demyelinating Diseases

Address: 13 Vatutin St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 278–23–17, **e-mail:** rkbvl@tatar.ru

The purpose — to study the clinical and epidemiological characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in the Republic of Tatarstan (RT).

Material and methods. A retrospective analysis of the patients with NMOSD (according to 2015 diagnostic criteria), observed in our Centre in 2017–2021 ($n = 35$), was carried out. The parameters analyzed were demographic features, age of the disease onset, first clinical manifestations and course of disease, anti-AQP4 serum status, disease modifying therapy, and EDSS on baseline and follow up visits.

Results and conclusions. We found that the prevalence of NMOSD in RT in 2021 was 0,9/100,000, the averaged (for 2017–2020) incidence was 0.83/1,000,000 per year. Among 35 patients (average age 43,4 (12,7) years old), 24 (69%) were female and 11 (31%) were male. The most common clinical manifestations at onset included optical neuritis and/or myelitis (94%). Most cases (83%) had relapsing course. Positive anti-AQP4 serum status was revealed in 49% of patients. The probably monophasic disease ($n = 6$) was observed predominantly in anti-AQP4 negative patients (5 vs. 1). DMT was prescribed to all patients with relapsing NMOSD, the most commonly used agents included corticosteroids, azathioprine and mitoxantron (49, 20, and 11% accordingly). The rate of remission for all DMT varied from 35 to 57%. Ultimately all patients with relapsing NMOSD showed EDSS increase over the follow-up period, which was more prominent among anti-AQP4 positive patients (from 3,8 to 5,4 over 4,4 (3,3) years, compared to 2,9 to 3,8 over 4,0 (3,0) years accordingly).

Key words: neuromyelitis optica, Devic's disease, neuromyelitis optica spectrum disorders, epidemiology, incidence, prevalence, the Republic of Tatarstan.

(For citation: Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Granatov E.V., Rahmatullina E.F., Shikhova V.A., Yakupov M.A., Khaibullina A.R. Epidemiological and clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders in the Republic of Tatarstan. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 63–68)

Концепция заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) имеет длительную историю изучения. Начало было положено классическим клинко-патологическим описанием Евгением Девиком (Eugene Devic) (1894) монофазного заболевания, протекавшего с вовлечением спинного мозга и обоих зрительных нервов, которое он назвал: neuromyelitis optica acuta. Термин «оптиконевромиелит» закрепился в литературе, а в качестве эпонима часто использовали термин «болезнь Девика». Поначалу болезнь Девика рассматривалась как монофазное заболевание, но вскоре стало ясно, что во многих случаях оно может, во первых, иметь рецидивирующее течение, а во вторых, протекать с изолированным поражением спинного мозга и/или зрительных нервов, что клинически сближало его с рассеянным склерозом (РС) (так называемая «оптикоспинальная» форма РС). Это породило длительную дискуссию о нозологической состоятельности

болезни Девика [1]. Окончилась дискуссия только в 2004 г. открытием биомаркера — аутоантител, направленных на аквапорин-4 (анти-AQP4), которые оказались специфичными для оптиконевромиелита, практически никогда не обнаруживались у пациентов с РС или другими демиелинизирующими заболеваниями и были введены в международные диагностические критерии 2006 г. (табл. 1) [2]. В то же время широкое внедрение анти-AQP4 в рутинную диагностическую выявило, что клинические проявления ассоциированных с ними синдромов существенно шире классического поражения спинного мозга и/или зрительных нервов и могут также включать вовлечение стволовых структур (особенно самого заднего поля — area postrema), дизэнцефальной области, полушарий и мозолистого тела головного мозга [1, 3]. С другой стороны, у некоторых пациентов с клинически типичным оптиконевромиелитом анти-AQP4 не об-

Таблица 1. Международные диагностические критерии достоверного оптиконейромиелита — 2006 г. [2]

Table 1. International diagnostic criteria for reliable neuromyelitis optica — 2006 [2]

Оптический неврит
Острый миелит
Не менее двух из трех поддерживающих критериев
1. Протяженное поражение спинного мозга по данным МРТ, распространяющееся на три и более позвоночных сегмента
2. МРТ головного мозга не соответствует диагностическим критериям рассеянного склероза
3. Положительный анализа на анти-AQP4-IgG в сыворотке крови



наружались (зато иногда выявлялись другие патогенные антитела, направленные против миелинолигодендроцитарного гликопротеина (анти-МОГ), которые, в свою очередь, могут ассоциироваться и другими демиелинизирующими заболеваниями, например с острым рассеянным энцефаломиелитом). Для устранения указанных противоречий и была создана концепция ЗСОНМ, объединяющие собственно оптиконевромиелит, ассоциированные синдромы, и дифференцирующая серопозитивные (анти-AQP4(+)) и серонегативные (анти-AQP4(-)) случаи заболевания. Современные диагностические критерии ЗСОНМ (2015) представлены в табл. 2 [4].

ЗСОНМ относятся к относительно редким заболеваниям. Точные эпидемиологические данные не известны, по данным международных исследований распространенность в среднем варьирует от 0,5 до 4 на 100 тыс. населения, заболеваемость — от 0,5–0,8 на 1 млн населения [5], но может быть выше в отдельных этнических группах. Несмотря на относительную редкость ЗСОНМ, они представляют серьезную проблему современной неврологии, так как склонны к неблагоприятному течению с развитием очень тяжелых обострений с формированием выраженного резидуального дефицита (особенно со стороны зрительных нервов и спинного мозга) с быстрой инвалидизацией пациента

и даже с фатальным исходом. До последнего времени проблема патогенетической терапии ЗСОНМ оставалась нерешенной — применяемые препараты (глюкокортикоиды, азатиоприн, митоксантрон и другие цитостатики) нередко оказывались недостаточно эффективными и вызывали множество тяжелых побочных реакций. С появлением средств более направленного воздействия, а именно моноклональных антител, например блокирующих интерлейкин-6 (сатрализумаб), фактор комплемента C5 (экулизумаб), ситуация изменилась [6]. Указанные средства продемонстрировали высокую эффективность при приемлемом профиле нежелательных эффектов и их применение (в настоящее время они зарегистрированы и в РФ) поможет существенно улучшить прогноз. В то же время для рациональной организации лечебной помощи необходимы точные данные об региональных эпидемиологических и клинических особенностях пациентов с ЗСОНМ, а подобных исследований в отечественной литературе пока немного [7, 8]. В этой связи мы посчитали актуальным и практически значимым описать основные демографические и клинические особенности пациентов с ЗСОНМ в Республике Татарстан, а также проанализировать основные организационные, диагностические и терапевтические проблемы этой группы пациентов, что и составило цель настоящего исследования.

Таблица 2. Международные диагностические критерии заболеваний спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) — 2015 г. [4]

Table 2. International diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders — 2015 [4]

ЗСОНМ, серопозитивные по анти-AQP4	ЗСОНМ, серонегативные по анти-AQP4 (либо статус по анти-AQP4 неизвестен)
1. Не менее 1 типичного («ключевого») синдрома	1. Не менее 2 типичных синдромов, развившихся как результат 1 или более клинического обострения, которые соответствуют следующим критериям
2. Позитивный тест на анти-AQP4	Хотя бы 1 типичный синдром должен быть представлен оптическим невритом, острым продольным миелитом или синдромом самого заднего поля
3. Исключение альтернативных диагнозов	Наличие диссеминации в пространстве (2 или более разных типичных синдрома)
	Соответствие дополнительным МРТ критериям
	2. негативный тест на Анти-AQP4 (либо исследование не проводили)
	3. Исключение альтернативных диагнозов
Типичные («Ключевые») синдромы	Дополнительные МРТ критерии
1. Оптический неврит	Оптический неврит: отсутствие изменений на МРТ головного мозга (или наличие только неспецифических очагов) ИЛИ вовлечение не менее ½ длины нерва, либо зрительного перекреста
2. Острый миелит	Миелит: продольный очаг или атрофия более 3 сегментов
3. Синдром самого заднего поля	Синдром самого заднего поля: очаг в соответствующей области
4. Острый стволовой синдром	Стволовой синдром: наличие периепендимного очага
5. Симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный синдром с типичными очагами в диэнцефальной области	
6. Церебральный синдром с типичными очагами в головном мозге	

Материал и методы

Исследование было проведено сотрудниками Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ (РКДЦ ДЗ МЗ РТ) (на базе ГАУЗ РКНЦ, Казань, ул. Ватутина, 13) в 2021 г. Объектом исследования послужила группа пациентов с диагнозом ЗСОНМ, выставленным в соответствие с диагностическими критериями 2015 г., которые находились на диспансерном наблюдении в РКДЦ ДЗ МЗ РТ в 2017–2021 гг., общим количеством 35 человек. В отсутствие Единого (Федерального) регистра пациентов с ЗСОНМ наблюдаемая нами группа вряд ли может включать всех пациентов с этим заболеванием в РТ. В то же время с учетом Региональных Приказов МЗ РТ, регламентирующих направление всех пациентов с впервые выявленным демиелинизирующим заболеванием на консультацию в РКДЦ ДЗ МЗ РТ, мы считаем, что основная часть пациентов все же находилась под нашим наблюдением и анализируемая группа репрезентативна. Данные для анализа были получены из системы электронной диспансеризации пациентов с демиелинизирующими заболеваниями (на основе медицинской информационной системы «Парацельс»). Помимо возраст-половых переменных анализу подвергались возраст начала заболевания, вариант клинического дебюта, маршрутизация пациента (этапы от первичного обращения за медицинской помощью до постановки диагноза), время до постановки диагноза, набор проведенных диагностических исследований, наличие анти-AQP4 (методом РИФ), тип течения заболевания, инвалидизация (оценка по шкале EDSS на момент постановки диагноза и при последующем наблюдении), продолжительность наблюдения, получающая патогенетическая терапия и ее эффективность. Информация о численности населения РТ для расчетов показателей распространенности и заболеваемости ЗСОНМ получена из отчетов Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РТ [9]. Статистическую обработку данных проводили с помощью Пакета анализа данных Excel из пакета MS Office 2003 г. (из

методов описательной статистики использовались подсчет группового среднего значения (М) и среднеквадратичное отклонения (SD) для числовых переменных, абсолютных и относительных частот для качественных переменных; для сравнения значимости различий между отдельными показателями — t-критерий и хи-квадрат для количественных и качественных переменных соответственно). С учетом ретроспективного наблюдательного характера исследования, не предусматривающего сбора дополнительных данных, помимо уже полученных в рамках диспансерных осмотров, дополнительные информированные согласия у пациентов не собирались (за исключением ранее предоставленных согласий на врачебных осмотр и обработку персональных данных).

Результаты и обсуждение

По состоянию на начало 2021 г. распространенность ЗСОНМ в РТ составила 0,90 случаев на 100 тыс. населения. За период 2017–2020 гг. было выявлено 13 новых случаев ЗСОНМ, усредненная заболеваемость за указанный период составила 0,83 случая на 1 млн населения. И заболеваемость, и распространенность за анализируемый период возросли: так в 2017 г. они составили 0,62 на 100 тыс. и 0,51 на 1 млн (24 пациента, 2 новых случая), в 2020 г. — 0,90 на 100 тыс. и 1,03 на 1 млн (35 пациентов и 4 новых случая) соответственно. Показатели распространенности и заболеваемости в целом сопоставимы с данными зарубежных и отечественных публикаций [5, 7, 8]. Что касается обнаруженной тенденции к их увеличению, то она, вероятнее всего, в первую очередь связана с улучшением диагностики ЗСОНМ, особенно анти-AQP4-позитивных форм. Основные клинико-демографические характеристики пациентов с ЗСОНМ в РТ суммированы в табл. 3. Среди пациентов было больше женщин (69%), хотя и не в столь значительной степени (90%), о которой обычно упоминают в зарубежных публикациях [5]. Показатели среднего возраста (43,4 года) пациентов, возраста дебюта заболевания (37,2 года) были близки

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики пациентов с ЗСОНМ в РТ (n = 35)
Table 3. Demographic and clinical characteristics of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in the Republic of Tatarstan (n = 35)

Показатель	Значение
Количество мужчин / женщин, абс. (%)	11 (31) / 24 (69)
Средний возраст, лет	43,4 (12,7)
Количество позитивных / негативных по анти-AQP4 пациентов, абс. (%)	17 (49) / 18 (51)
Средний возраст начала заболевания, лет	37,2 (9,0)
Клинический синдром в дебюте заболевания, абс. (%)	
Миелит	19 (54)
Оптический неврит	14 (40)
Синдром area postrema	1 (3)
Иные	2 (6)
Тип течения, абс. (%)	
Рецидивирующий	29 (83)
Монофазный	6 (17)
Соответствие диагностическим критериям 2006 г., абс. (%)	29 (83)



к данным отечественных авторов, а вот частота анти-AQP4 позитивных форм (49%) ЗСОНМ в нашей группе пациентов оказалась ниже ожидаемой (67% [7]), находясь, впрочем, вблизи границ статистической погрешности. Из 35 пациентов диагностическим критериям оптиконейромиелита 2006 г. соответствовали 29 (83%), что согласуется с известными данными о более высокой чувствительности новых Международных критериев ЗСОНМ 2015 г. [7].

Наиболее частыми синдромами в дебюте ЗСОНМ были продольная миелопатия (54%) (чаще всего шейная и/или грудная) или оптическая невропатия (40%), причем в 1 случае поражение зрительных нервов и спинного мозга развились одновременно (на протяжении 1 месяца, то есть в рамках одного обострения). Другие варианты наблюдали редко: синдром area postrema развился в 2 случаях (но только в одном как изолированный феномен, а во втором сочетался с признаками поражений других отделов ствола мозга). Еще в одном случае ЗСОНМ началось с сочетанного поражения полушарий, ствола головного мозга и спинного мозга (по типу синдрома острого рассеянного энцефаломиелита).

Время от клинического дебюта заболевания до постановки диагноза варьировало в широких пределах (от нескольких недель до 2 лет); с другой стороны, для большинства (12 из 13) пациентов, у которых диагноз ЗСОНМ были выставлен в период с 2017 по 2021 г. оно не превышало 2 месяцев. Большая часть пациентов были направлены на консультацию в РКДЦ ДЗ МЗ РТ либо неврологами первичного звена (19 пациентов, 54%), либо офтальмологами (12 пациентов, 34%), оставшиеся случаи приходились на лучевых диагностов (МРТ-центры) и самообращение. Предположение о наличии у пациента ЗСОНМ при первичном обращении зафиксировано в 3 случаях (9%), чаще всего (30 пациентов, 86%) направительными диагнозами были «рассеянный склероз», «ретробульбарный неврит», «демиелинизирующее заболевание ЦНС», либо «миелит» / «компрессионно-ишемическая миелопатия». Еще в 2 случаях тяжелые, большой протяженности миелиты были первично интерпретированы как неопластические поражения спинного мозга.

Минимальный объем обследований в РКДЦ ДЗ МЗ РТ при постановке первичного диагноза ЗСОНМ, помимо неврологического осмотра с оценкой по

EDSS и общеклинических лабораторных тестов, включал МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, консультацию офтальмолога, исследование зрительных вызванных потенциалов и анализ крови на анти-AQP4. Дополнительные исследования проводились преимущественно в рамках дифференциальной диагностики у пациентов с подозрением на анти-AQP4 негативные формы ЗСОНМ, они могли включать поясничную пункцию с исследованием ликвора на олигоклональные иммуноглобулины, ПЦР ликвора при подозрении на миелиты вирусной этиологии, МРТ глазницы и зрительных нервов, углубленное нейрофизиологическое обследование (ТКМС, ССВП), скрининговые исследования на маркеры системных заболеваний (СКВ, синдрома Шегрена, саркоидоз), углубленное офтальмологическое исследование, консультации узких специалистов (ревматолога, инфекциониста и др.). Объем обследования и процедуры зависели от конкретной клинической ситуации; наиболее часто приходилось проводить исследования ликвора / сыворотки крови на наличие олигоклональных иммуноглобулинов. Сообщается о возможности обнаружения у части пациентов с ЗСОНМ интратекального синтеза олигоклональных иммуноглобулинов (типы синтеза 2 или 3) [7]. В нашей подгруппе пациентов с ЗСОНМ, которым проводили исследования на олигоклональные иммуноглобулины (9 пациентов, все с анти-AQP4 негативными формами заболевания), ни в одном случае олигоклональные иммуноглобулины в ликворе обнаружены не были (тип синтеза 1).

У большинства (83%) пациентов ЗСОНМ имело рецидивирующий тип течения. Монофазный вариант течения на текущий момент констатирован у 6 пациентов, примечательно, что из них большинство (5 пациентов) имеют анти-AQP4 негативные формы ЗСОНМ.

Данные о патогенетическом лечении пациентов ЗСОНМ суммированы в табл. 4. Все пациенты (за исключением 6 пациентов с предположительно монофазным течением) получали базисную терапию, преимущественно глюкокортикоидами перорально, азатиоприном (или комбинацией азатиоприна с глюкокортикоидами) или митоксантроном. Эффективность терапии в целом нельзя назвать удовлетворительной. Так, при терапии преднизолоном / метилпреднизолоном частота достижения

Таблица 4. Базисная патогенетическая терапия пациентов с ЗСОНМ в РТ (n = 35)

Table 4. Basic pathogenetic therapy of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in the Republic of Tatarstan (n = 35)

Препарат патогенетической терапии	Количество пациентов, абс. (%)	Количество пациентов, позитивных / негативных анти-AQP4	Длительность терапии, мес.	Количество пациентов без обострений, абс. %
Глюкокортикоиды перорально (метилпреднизолон или преднизолон)	17 (49)	8 / 9	19 (от 3 до 36)	6 (35)
Азатиоприн / азатиоприн + глюкокортикоид	4 (11) / 3 (9)	3 / 4	21 (от 6 до 58)	4 (57)
Митоксантрон	4 (11)	4 / 0	12 (от 3 до 24)	2 (50)
ВВИГ*	1 (3)	1 / 0	60 мес.	1 (100)
Нет	6 (17)	1 / 5	–	–

Примечание: * ВВИГ — иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения.
Note* ВВИГ — normal human immunoglobulin for intravenous injections.

Таблица 5. Динамика неврологического дефицита (оценки по шкале EDSS) у пациентов с ЗСОНМ в РТ в зависимости от статуса анти-AQP4 (n = 35)

Table 5. Dynamics of neurological deficit (evaluation by EDSS scale) in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders depending on the anti-AQP4 status (n = 35)

Параметры	Статус по анти-AQP4	
	Позитивный (n = 17)	Негативный (n = 18)
Средний возраст начала заболевания, лет	38,7 (12,4)	31,3 (10,6)
EDSS на момент постановки диагноза (вне обострения), баллы	3,8 (1,9)	2,9 (1,6)
Среднее время наблюдения, лет	4,4 (3,3)	4,0 (3,0)
EDSS в настоящее время (вне обострения), баллы	5,4 (1,7)	3,8 (1,7)

стойкой ремиссии составила только 35%, и во всех случаях развивались нежелательные явления длительной терапии глюкокортикоидами. Терапия цитостатиками не существенно более эффективна и ее длительное проведение ассоциируется с тяжелыми нежелательными явлениями. В этой связи вполне объяснимы данные о негативной динамике неврологического дефицита — несмотря на терапию, средние значения EDSS у пациентов за период наблюдения возросли (табл. 5), особенно при анти-AQP4-позитивных формах ЗСОНМ — с 3,8 до 5,4 баллов. Не столь неблагоприятное течение отмечалось при анти-AQP4-позитивных формах ЗСОНМ, при которых за сопоставимый период времени EDSS увеличилась с 2,9 до 3,8 баллов. Вопрос о том, действительно ли анти-AQP4-негативные формы ЗСОНМ протекают более доброкачественно (например, за счет большей частоты монофазных вариантов), впрочем, требует дальнейшего уточнения.

Выводы

Распространенность и заболеваемость ЗСОНМ в РТ течение анализируемого периода имела тенденцию к возрастанию, и к концу 2020 г. достигла 0,90 на 100 тыс. и 1,03 на 1 млн населения. В соответствие с современными воззрениями, клинические проявления ЗСОНМ весьма полиморфны. Тем не менее в большинстве случаев (94%) клинические проявления, по крайней мере в начале заболевания, представлены оптическим невритом и/или миелитом. С другой стороны не исключается, что другие проявления (например, стволовые или полушарные) интерпретируются неправильно. По нашим данным, в частности, во всех подобных случаях первоначально предполагали либо острый рассеянный энцефаломиелит, либо рассеянный склероз. Особенности сложности возникают при анти-AQP4-серонегативных ЗСОНМ, особенно с учетом недоступности других потенциальных биомаркеров ЗСОНМ (например, в рутинной практике невозможно определение наличия в сыворотке крови патогенных анти-МОГ антител). Поэтому следует констатировать, что проблема диагностики ЗСОНМ, сохраняет актуальность. Кроме того, наши данные подтверждают тенденцию к неблагоприятному течению ЗСОНМ, даже при проведении рутинной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, цитостатики) наблюдается быстрое нарастание неврологического дефекта (за средний период 4,4 года — с 3,8 до 5,4 баллов), что существенно быстрее, чем, например, при рассеянном склерозе в РТ [10]. В целом следуют признать, что и эффективность, и безопасность традиционной терапии ниже прием-

лемой. Для значимого улучшения прогноза ЗСОНМ необходимы дальнейшие мероприятия по ранней диагностике заболевания и широкое внедрение новых средств патогенетической терапии селективного действия (моноклональные антитела к ИЛ-6, к факторам комплемента и др.).

Хабилов Ф.А.
<https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
Хайбуллин Т.И.
<https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>
Гранатов Е.В.
<https://orcid.org/0000-0002-0589-3288>
Шихова В.А.
<https://orcid.org/0000-0002-7246-9807>
Якупов М.А.
<https://orcid.org/0000-0001-5899-9847>

ЛИТЕРАТУРА

1. Weinshenker B.G., Wingerchuk D.M. Neuromyelitis Spectrum Disorders // Mayo Clin Proc. — 2017. — Vol. 92 (4). — P. 663–679. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014

2. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Pittock S.J. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica // Neurology. — 2006 — Vol. 66 (10). — P. 1485–1489. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74

3. Kim H.J., Paul F., Lana-Peixoto M.A. et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update // Neurology. — 2015 — Vol. 84 (11). — P. 1165–1673. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001367

4. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders // Neurology. — 2015. — Vol. 85 (2). — P. 177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.

5. Hor J.Y., Asgari N., Nakashima I. et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide // Front. Neurol. 2020. — Vol. 11. — P. 501. DOI: 10.3389/fneur.2020.00501

6. Paul F., Murphy O., Pardo S., et al. Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses // Expert Opin Investig Drugs. — 2018. — Vol. 27 (3). — P. 265–271. DOI: 10.1080/13543784.2018.1443077

7. Симанив Т.О., Арзуманян Н.Ш., Малкова Н.А. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты редких заболеваний, проблемы сбора информации и диагностики оптиконевромиелита, болезни Девика // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2021. — № 2. — С. 301–321. DOI: 10.24412/2312-2935-2021-2-301-321

8. Стародубов В.И., Зеленова О.В., Абрамов С.И. и др. Первое observationalное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — С. 130–141. DOI: 10.24411/2312-2935-2021-00007

9. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан. — URL: <https://tatstat.gks.ru/>

10. Хабилов Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. и др. Рассеянный склероз в Республике Татарстан: клинико-эпидемиологическая характеристика // Практическая медицина. — 2020. — Т. 18, № 5, — С. 50–57), DOI: 10.32000/2072-1757-2020-5-50-57



УДК 612.017.35

Р.Ф. ХАКИМОВА¹, Г.М. ЗАЙНЕТДИНОВА², Н.Ш. КУРМАЕВА¹, О.А. СЕРЕБРЯКОВА¹¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Детская республиканская больница МЗ РТ, г. Казань

Анализ клинических случаев анафилаксии у детей

Контактная информация:**Хакимова Резеда Фидайловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 231–20–87, **e-mail:** Khakimova@yandex.ru

Анафилаксия — острая, потенциально опасная для жизни системная реакция. Актуальность проблемы анафилаксии у детей, особенно младенческого возраста, связана с разнообразием клинических симптомов со стороны различных органов и систем, в том числе желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования — провести сравнительный анализ 8 клинических случаев анафилаксии у детей.

Результаты. Клинические проявления анафилаксии наблюдаются в разные возрастные периоды. Ведущей причиной развития анафилаксии у детей является пищевая аллергия. Анафилаксия в старшем возрасте может быть проявлением перекрестной реакции у детей с пылевой аллергией, в подростковом возрасте в качестве триггера могут выступать лекарственные и иммунобиологические препараты (вакцины). Установлено, что в настоящее время имеет место гиподиагностика анафилаксии в детском возрасте.

Ключевые слова: анафилаксия, дети, аллергены, сенсibilизация.

(Для цитирования: Хакимова Р.Ф., Зайнетдинова Г.М., Курмаева Н.Ш., Серебрякова О.А. Анализ клинических случаев анафилаксии у детей. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 69–72)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-69-72

R.F. KHAKIMOVA¹, G.M. ZAYNETDINOVA², N.Sh. KURMAEVA¹, O.A. SEREBRYAKOVA¹¹Kazan State Medical University, Kazan²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan

Analysis of clinical cases of anaphylaxis in children

Contact details:**Khakimova R.F.** — MD, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 231–20–87, **e-mail:** Khakimova@yandex.ru

Anaphylaxis is an acute life-threatening systemic reaction. The relevance of anaphylaxis in children, especially babies, is related to various clinical symptoms involving multiple organs and systems, particularly gastrointestinal system.

The purpose is a comparative analysis of 8 anaphylaxis cases in children.

Results. The clinical manifestations of anaphylaxis could be observed among patients in different age groups. Food allergy is the major elicitor of anaphylaxis in children. Anaphylaxis due to the cross-reactivity between pollen and food allergens is more frequent in children aged 6 to 9 years, whereas drugs and immunobiological preparations (vaccines) are the most leading triggers in adolescents. However, anaphylaxis in children is often under-diagnosed nowadays.

Key words: anaphylaxis, children, allergens, sensitization.

(For citation: Khakimova R.F., Zaynetdinova G.M., Kurmaeva N.Sh., Serebryakova O.A. Analysis of clinical cases of anaphylaxis in children. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 69–72)

Анафилаксия — это жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым развитием потенциально

жизнеугрожающих изменений гемодинамики и/или нарушениями со стороны дыхательной системы. Необходимо подчеркнуть, что возможно развитие



анафилаксии с поражением кожи, слизистых и желудочно-кишечного тракта без гемодинамических и дыхательных нарушений [1].

В настоящее время отмечается увеличение частоты и распространенности анафилаксии [2–4]. Так, в систематическом обзоре, включающем анализ 59 исследований, отмечено, что частота анафилаксии среди детей во всем мире широко варьирует от 1 до 761 на 100 тыс. человек в год [5]. При этом дети в возрасте от 0 до 4 лет наиболее подвержены риску госпитализации в связи с тяжелыми проявлениями анафилаксии [6].

Этиологическим фактором анафилаксии у детей могут быть пищевые, лекарственные, инсектные аллергены [7, 8]. Однако наиболее частой причиной являются пищевые аллергены: ими обусловлены до 50–81% случаев [9, 10]. Среди продуктов, вызывающих анафилаксию, значимыми являются коровье молоко, куриное яйцо, арахис, древесные орехи и моллюски [11].

Несмотря на то, что известны факторы риска, изучены патогенетические механизмы развития анафилаксии, приняты международные и федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению, остается целый ряд важных вопросов, связанных, в частности, с определением клинических критериев диагностики анафилаксии для пациентов различного, в том числе младенческого возраста [12].

Анафилаксию можно рассматривать как междисциплинарную проблему, поскольку клинические симптомы разнообразны и требуют понимания не только со стороны аллергологов-иммунологов, но и врачей других специальностей — педиатров, оториноларингологов, хирургов, гастроэнтерологов, пульмонологов. В связи с этим **целью исследования** явилось проведение анализа клинических особенностей анафилаксии у детей при динамическом наблюдении.

Материал и методы

Нами проведен анализ клинических особенностей анафилаксии у 8 детей в возрасте от 2 лет 9 месяцев до 16 лет 4 месяцев (мальчиков — 4, девочек — 4), которые находились под наблюдением в аллергологическом отделении ДРКБ. Длительность наблюдения составляет от 3 месяцев до 10 лет 2 месяцев. Клинический диагноз установлен в соответствии с принятыми стандартами диагностики с применением общеклинических и специфических аллергологических методов обследования. Общеклинические методы включали: анамнез заболевания, объективное обследование, оценку результатов лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи) и инструментальных методов (по показаниям — спирометрия, тест с бронхолитиком). Специфическое аллергологическое обследование проводилось с целью верификации диагноза с применением аллергологического анамнеза, тестов *in vivo* (кожное тестирование с основными диагностическими неинфекционными аллергенами скарификационным методом) и *in vitro* (определение уровня специфических иммуноглобулинов Е к аллергенам методом ИФА, Immuno Cap). В случае пищевой аллергии, по показаниям, в план обследования включалась элиминационная диагностическая диета. Следует отметить, что в процессе динамического наблюдения некоторые исследования проводились неоднократно.

Результаты

Наблюдаемые дети госпитализировались в стационар в связи с клиническими проявлениями анафилаксии по *cito* (4 ребенка), либо такие эпизоды прослеживались в анамнезе. Как показал анализ анамнестических данных, у 6 детей имела местоотягощенная по атопии наследственность, при этом в большинстве случаев (4 ребенка, 66,7%) — по материнской линии (аллергический ринит, бронхиальная астма, анафилактический шок как проявление инсектной аллергии).

Клинические проявления анафилаксии дебютировали в разные возрастные периоды: у 5 детей — в возрасте до 1 года, у 3 детей — старше 1 года (табл.).

Согласно клинко-анамнестическим данным, этиологическим фактором развития анафилаксии явились пищевые продукты. Следует отметить, что значимость отдельных продуктов, как причинно-значимых факторов, отличалась в зависимости от возраста появления первых симптомов. Так, у детей с ранним дебютом причиной анафилаксии явилось коровье молоко, куриное яйцо. При этом у двух из них в последующем (в возрасте от 1 года до 2 лет) появилась клинически значимая сенсibilизация к рыбе: при употреблении и/или при любом контакте с рыбой наблюдалась тяжелая клиническая симптоматика: острая крапивница / ангиоотек, затруднение дыхания со свистящими хрипами, рвота. У детей, у которых эпизоды анафилаксии появились в возрасте старше 1 года, причиной явились рыба, орехи (фундук, кедровые орехи), мясо курицы. У одного из этих детей употребление рыбы и куриного мяса привело к развитию крапивницы и ангиотека, острого удушья и рвоты.

Проведенное исследование выявило очень высокий уровень общего IgE в сыворотке крови: от 536,0 до 1855,7 МЕ/мл (средний уровень составил 926,4 МЕ/мл). Специфическое аллергологическое обследование подтвердило наличие высокой сенсibilизации к причинно-значимым в развитии анафилаксии аллергенам: уровень специфических IgE-антител к пшеничной муке и орехам (фундук) составил > 100 МЕ/мл. Исследование методом молекулярной компонентной диагностики (Immuno Cap) проведено трем пациентам: отмечался очень высокий уровень специфических IgE к рыбе — от 31,9 до 52,9 ЕдА/л, орехам (фундук) — 48,7 ЕдА/л.

Анализ проводимой при развитии анафилаксии терапии показал, что для оказания неотложной помощи применялись антигистаминные препараты первого поколения, системные глюкокортикостероиды, бета2-агонисты короткого действия, ингаляционные глюкокортикостероиды. В зависимости от степени тяжести, помощь оказывалась на амбулаторном этапе и/или в условиях стационара.

В процессе динамического наблюдения отмечались серьезные повторные случаи анафилаксии, связанные не только с нарушением назначенной элиминационной диеты, но с проведением специфического аллергологического обследования в условиях стационара. Так, у пациентки Р., 2009 г. р., с тяжелыми клиническими проявлениями пищевой аллергии к белкам коровьего молока после получения эффекта от назначенной элиминационной диеты аминокислотными смесями при диагностическом введении высокогидролизованной смеси в возрасте 1 года развилась клиника анафилактического шока: потеря сознания, падение артери-

Таблица. Клинические признаки анафилаксии у наблюдаемых детей
Table. Clinical features of anaphylaxis in children under study

Клинические признаки анафилаксии	Р., 2005 г. р.	Р., 2014 г. р.	К., 2007 г. р.	Р., 2009 г. р.	М., 2012 г. р.	Е., 2010 г. р.	М., 2018 г. р.	З., 2018 г. р.
Возраст появления первых эпизодов анафилаксии	До 1 года	Старше 2 лет	Старше 2 лет	До 1 года	Старше 2 лет	До 1 года	До 1 года	До 1 года
Кожные проявления:								
Крапивница	+			+			+	+
Ангиоотек	+	+	+	+	+	+	+	+
Контактная крапивница				+				
Эритема, локальный зуд				+		+	+	
Проявления со стороны респираторного тракта:								
Ринорея	+			+	+			
Заложенность носа	+			+	+			
Осиплость голоса								+
Острый бронхоспазм, свистящее дыхание, цианоз	+	+	+	+		+	+	+
Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота		+					+	
Центральная нервная система				+				
Потеря сознания								
Этиологический фактор	Молоко коровье, куриное яйцо, пшеничная мука, ячневая крупа	Рыба, курица	Орехи (фундук, кедровые)	Гидролизованная смесь, говядина, сыр, рисовая крупа, яблоки, груши, манго, вакцина Пневмо-23 цефтриаксон	Орехи (фундук)	Молоко коровье, куриное яйцо, яблоки, груши, чечевица	Молоко коровье, куриное яйцо, рыба	Молоко коровье, рыба

ального давления, острый бронхоспазм. У данной пациентки до настоящего времени (возраст 12 лет) сохраняется аллергия к белкам коровьего молока, одновременно имеет место перекрестная реакция при употреблении говядины (острая крапивница) и контакте с сыром (ангиоотек). Наряду с этим наблюдалась лекарственная аллергия (цефтриаксон) в виде крапивницы, ангиоотека, острого приступа удушья с дистанционными хрипами, аналогичная картина — при проведении вакцинации против пневмококковой инфекции Пневмо-23.

У другого ребенка (Р., 2005 г. р.) при диагностическом введении продукта из пшеничной муки в возрасте 14 лет клиническая картина анафилаксии характеризовалась появлением симптомов острой крапивницы тяжелой степени в сочетании с ангиоотеком и острым приступом удушья. Так же как и предыдущая пациентка, ребенок находится на строгой элиминационной диете с исключением молочных продуктов в связи с сохраняющейся высокой сенсibilизацией к белкам коровьего молока.

Представленные клинические случаи демонстрируют не только разнообразие симптомов анафилаксии, но и развитие сенсibilизации в возрастном аспекте. Если в раннем возрасте значимым видом сенсibilизации являлась пищевая аллергия, то по мере роста у большинства детей спектр сенсibilизации расширялся: у 7 детей отмечается появление сочетанной сенсibilизации к бытовым, эпидермальным и/или пыльцевым аллергенам и только у 1 ребенка (М., 2018 г. р.) клинически значимой остается сенсibilизация к рыбе. Необходимо подчеркнуть, что бытовая, пыльцевая и эпидермальная аллергия у пациентов не является причиной развития анафилаксии. Однако у двух детей с пыльцевой аллергией наблюдалась анафилаксия как проявление перекрестной непереносимости при употреблении косточковых фруктов (яблок, груш, персиков), моркови, киви.

Расширение спектра сенсibilизации отражается на формировании коморбидной патологии. В младенческом возрасте у половины пациентов наблюдался атопический дерматит. В настоящее время у всех детей диагностирован аллергический ринит, обусловленный сенсibilизацией к бытовым и/или пыльцевым аллергенам; у 5 детей верифицирована аллергическая бронхиальная астма, среди них: у 3 пациентов — легкое персистирующее течение, у 1 — средней степени тяжести, у 1 — тяжелое персистирующее течение. Дети получают лечение с учетом степени тяжести и степени контроля заболевания. Пациентка Р., 2009 г. р., с тяжелым персистирующим неконтролируемым течением бронхиальной астмы находится на биологической терапии препаратом омализумаб с хорошим эффектом.

Таким образом, анафилаксия диагностируется клинически, характеризуется острым началом и полиморфизмом клинических симптомов. Проведенный нами анализ показал, что у пациентов, которые поступали в плановом порядке на обследование по поводу основного заболевания (бронхиальной астмы, атопического дерматита) и подбора терапии, перенесенные эпизоды не фиксировались в медицинской документации как случаи анафилаксии или регистрировались как острая крапивница / ангиоотек, несмотря на наличие других симптомов (рвота, острый бронхоспазм). Это свидетельствует об отсутствии как осведомленности врача, так и общепринятого шифрования данной нозологии, что является причиной сложности оценки эпидеми-

ологических данных, несоответствия их реальным показателям и подчеркивает необходимость пересмотра критериев анафилаксии [12].

Анафилаксия может развиваться при первом контакте с триггером, например при вакцинации у пациентов с тяжелым течением сопутствующих аллергических заболеваний, что согласуется с данными литературы [13, 14]. Сохранение клинически значимой сенсibilизации к пищевым аллергенам в подростковом возрасте, гиподиагностика анафилаксии могут явиться серьезной причиной развития тяжелых форм анафилаксии, о чем свидетельствует появление повторных случаев анафилаксии у наших пациентов.

Выводы

Проблема анафилаксии у детей является актуальной, что связано с отсутствием настороженности врачей амбулаторного звена, вопросами диагностики, ранней профилактики тяжелых форм анафилаксии, прогнозом и выбором тактики терапии.

Хакимова Р.Ф.

<https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>

Зайнетдинова Г.М.

<https://orcid.org/0000-0003-3573-244X>

Курмаева Н.Ш.

<https://orcid.org/0000-0002-5505-4984>

Серебрякова О.А.

<https://orcid.org/0000-0002-2608-7904>

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Анафилактический шок / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». — 2020. — URL: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock_2020 (дата обращения 11.10.2021).
2. Poowuttikul P., Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents // *Pediatr Clin North Am.* — 2019. — Vol. 66 (5). — P. 995-1005. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.06.005
3. Panesar S., Javad S., de Silva D., et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review // *Allergy.* — 2013. — Vol. 68 (11). — P. 1353-1361. DOI: 10.1111/all.12272
4. Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management // *Curr Pediatr Rev.* — 2018. — Vol. 14 (3). — P. 180-186. DOI: 10.2174/1573396314666180507115115
5. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A. et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review // *Allergy.* — 2019. — Vol. 74 (6). — P. 1063-1080. DOI: 10.1111/all.13732
6. Mullins R.J., Dear K.B., Tang M.L. Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998-1999 to 2011-2012 // *J Allergy Clin Immunol.* — 2015. — Vol. 136 (2). — P. 367-375. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.009
7. Pouessel G., Jean-Bart C., Deschildre A. et al. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: a retrospective analysis // *Clin Exp Allergy.* — 2020. — Vol. 50. — P. 74-81.
8. Tanno L.K., Demoly P. Anaphylaxis in children // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2020. — Vol. 31, Suppl 26. — P. 8-10. DOI: 10.1111/pai.13336
9. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* — 2014, Aug. — Vol. 69 (8). — P. 1008-105. DOI: 10.1111/all.12429. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909706.
10. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy // *Allergy.* — 2014. — Vol. 69. — P. 590-601. DOI: 10.1111/all.12398
11. Cardona V., Ansotegui I.J., Ebisawa M. et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020 // *World Allergy Organ J.* — 2020. — Vol. 13 (10). — P. 100472. Published 2020 Oct 30. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472
12. Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2020. — № 65 (3). — С. 5-10. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-10
13. McNeil M.M., Weintraub E.S., Duffy J. et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults // *J Allergy Clin Immunol.* — 2016. — Vol. 137 (3). — P. 868-878. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.048
14. Рубан А.П., Пампура А.Н. Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2018. — № 63 (4). — С. 15-22. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-15-22



УДК 616-006.482

А.Р. ВОЛКОВА¹, Х.М. ВАХИТОВ¹, Э.В. КУМИРОВА², А.Г. МАХМУТОВА¹¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Морозовская детская клиническая больница ДЗМ, г. Москва

Особенности предиагностического периода клинических проявлений медуллобластом у детей в Республике Татарстан

Контактная информация:**Вахитов Хаким Муратович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-917-278-03-78, **e-mail:** Vhakim@mail.ru

В работе представлены современные сведения о первых клинических симптомах педиатрических опухолей головного и спинного мозга и рассмотрено понятие «предиагностического периода клинических проявлений опухоли», используемого в зарубежной педиатрической и нейроонкологической практике. Авторы публикуют результаты собственного ретроспективного популяционного исследования по изучению клинико-эпидемиологических характеристик наиболее часто выявляемых злокачественных опухолей головного мозга у детей — медуллобластом в детской популяции Республики Татарстан. Выполнен анализ предиагностического периода при данной патологии через призму схемы LOWorPAY, рекомендованной нейроонкологами в качестве руководства по раннему выявлению опухоли для врачей первичного звена. Предложена вероятностная модель клинического симптомокомплекса, идентифицирующая риск наличия новообразования центральной нервной системы у детей. Ее использование будет способствовать повышению онкологической настороженности врачей и позволит систематизировать тактику выявления опухолей головного и спинного мозга у детей на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: дети, медуллобластома, предиагностический интервал, длительность.

(Для цитирования: Волкова А.Р., Вахитов Х.М., Кумирова Э.В., Махмутова А.Г. Особенности предиагностического периода клинических проявлений медуллобластом у детей в Республике Татарстан. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 73–76)
DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-73-76

A.R. VOLKOVA¹, KH.M. VAKHITOV¹, E.V. KUMIROVA², A.G. MAKHMUTOVA¹¹Kazan State Medical University, Kazan²Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow

Features of pre-diagnostic period of medulloblastoma clinical manifestations in children in the Republic of Tatarstan

Contact details:**Vakhitov Kh.M.** — MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-278-03-78, **e-mail:** Vhakim@mail.ru

The article provides up-to-date information on the first clinical symptoms of brain tumors in children and considers the term «pre-diagnostic symptomatic interval» of pediatric medulloblastoma, which is widely used in foreign pediatric and neuro-oncological practice. The authors publish the results of their own retrospective population study revealing the clinical and epidemiological characteristics of the most frequently detected malignant brain tumors in children — medulloblastomas in the pediatric population of the Republic of Tatarstan. The analysis of the pre-diagnostic symptomatic interval of this pathology was carried out through the prism of the LOWorPAY scheme, recommended by neurooncologists as a guide for early detection of tumors for primary care physicians. A probabilistic model of the clinical symptom complex is proposed, which determines the risk of neoplasm of the central nervous system in children. Its use will help increase the oncological alertness of doctors and systematize the tactics of detecting brain and spinal cord tumors in children on an outpatient basis.

Key words: children, medulloblastoma, pre-diagnostic interval, duration.

(For citation: Volkova A.R., Vakhitov Kh.M., Kumirova E.V., Makhmutova A.G. Features of pre-diagnostic period of medulloblastoma clinical manifestations in children in the Republic of Tatarstan. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 73–76)

Одной из наиболее распространенных педиатрических недоброкачественных опухолей головного мозга является медуллобластома, которая составляет от 18 до 20% впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗН) ЦНС. Среди всех новообразований (НО) задней черепной ямки ее доля составляет более 40% [1–3].

Несмотря на низкий темп роста показателя выживаемости, более 70% пациентов с педиатрическими ЗН ЦНС имеют шанс выздоровления при мультимодальной терапии специализированной многопрофильной командой. При этом ранняя постановка диагноза обуславливает наилучший результат лечения, сводит к минимуму калечащие последствия нейрохирургического этапа и позволяет использовать менее токсичные дозы послеоперационной химиолучевой терапии. Позднее обнаружение опухоли головного мозга нередко приводит к ее прогрессированию и таким осложнениям, как развитие гидроцефалии и тенториальная грыжа [4–6].

Важно отметить, что симптомы опухолей ЦНС у детей часто расцениваются как проявления других, более распространенных, педиатрических заболеваний: гастроэнтерит, психологические или поведенческие проблемы, вегетососудистая дистония. Диагностика врожденных и младенческих опухолей головного мозга, выявляемых на первом году жизни, сопряжена со значительными сложностями, ввиду анатомо-физиологических особенностей и способности детского организма к длительной компенсации. Так, иногда единственными признаками интракраниальной опухоли у детей раннего возраста могут быть увеличение окружности головы, напряженность большого родничка и расхождение краниальных швов без объективных причин, а также вялость, раздражительность, рвота и задержка нервно-психического развития. Среди детей школьного возраста доминируют жалобы на головную боль, особенно при пробуждении, рвоту в утренние часы, чему способствует увеличение внутричерепного давления при горизонтальном положении [7, 8].

В настоящее время все большее распространение в онкологической практике получил термин «предиагностический период клинических проявлений опухоли», который рассчитывается со дня появления первой жалобы до выявления опухоли ЦНС одним из методов нейровизуализации и длится

от 9 до 16 недель по данным разных исследований. Его продолжительность определяется не только возрастом пациента, гистологическим типом и локализацией опухоли, но и квалификацией специалистов первичного звена и их настороженностью относительно нейрохирургической патологии в педиатрической когорте [4, 9].

Ведущими детскими нейроонкологами рекомендовано разделение детской когорты на три возрастные группы в связи с особенностями предиагностического периода клинических проявлений опухоли: от 0 до 5 лет, 5–12 лет и 12–18 лет. Например, абсансы наиболее часто регистрируются в первой группе, а задержка / остановка полового развития — в третьей. Для первых двух групп характерны вынужденное положение головы, для второй и третьей — персистирующая головная боль, помутнение / двоение в глазах. Сходными для всех возрастных групп явились следующие симптомы: периодическая рвота, нарушение походки, зрения, афебрильные судороги и отклонения в поведении [10].

Для выявления особенностей предиагностического периода клинических проявлений медуллобластом у детей проведен ретроспективный анализ всех случаев данной патологии за период с 01.01.1996 по 31.12.2020 в Республике Татарстан (РТ).

Материал и методы

Материалами исследования послужили сведения Единой межведомственной информационно-статистической системы, Федеральной службы государственной статистики и электронных баз отделений онкогематологии и нейрохирургии ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», популяционного канцер-регистра РТ, Республиканского медико-аналитического центра. Сбор информации для анализа предиагностического периода клинических проявлений медуллобластом осуществлялся на основании изучения первичной медицинской документации (формы № 003/у-80).

Результаты

Результаты исследования показали, что медуллобластомы представляют значительную долю (64,5%) эмбриональных и 11,5% всех злокачественных ЗН ЦНС в педиатрической популяции РТ ($n = 60$), выявленных за исследуемый период.

Мальчиков среди пациентов было больше ($n = 41$), чем девочек ($n = 19$). Показатель за-

Таблица 1. Длительность предиагностического периода при медуллобластомах у детей
Table 1. Duration of pre-diagnostic period in medulloblastomas in children

Длительность (месяцы)	< 1	1–2	3–6	7–12	> 12	Нет данных
Абс. кол-во	20	22	8	5	3	2
%	33,3	36,7	13,3	8,4	5	1,7
Me	1 месяц					
Q ₁ –Q ₃	0–3 месяца					
N	Для 58 случаев из 60 известна длительность ПП					
Min	2 недели					
Max	2 года 1 месяц					



болеваемости у мальчиков также был выше: 2:1. Возрастная медиана (Me) для данной опухоли составила 6 лет. Большинство случаев пришлось на возрастную группу (ВГ) 5–9 лет (43,3%). Среди них максимально высоким оказался и показатель заболеваемости.

С учетом поставленной цели был проведен анализ длительности пре-диагностического периода клинических проявлений медуллобластом (табл. 1).

Его продолжительность составляла от 2 до 114 недель (Me = 4 неделя). В половине случаев он длился не более 3 месяцев. В единичных — дольше года (5%). Длительность предиагностического периода не зависела от пола, возраста, гистологического варианта, М — стадии опухоли, ее первичной локализации.

Также изучен спектр обращений родителей пациентов к специалистам различного профиля (табл. 2).

Оказалось, что родители всех пациентов обращались к педиатрам в разные сроки предиагностического периода: 66,7% детей наблюдались ими более месяца, 28,3% — 3 и более месяцев, а 15% посещали педиатров более полугода от момента манифестации заболевания. Консультации и назначения неврологов регистрировались у трети исследованных детей, из них 8,3% наблюдались данным специалистом более полугода. 11,7% пациентов с медуллобластомами в течение 3 месяцев и более наблюдались у гастроэнтерологов или получали терапию в профильных отделениях.

Важно отметить, что обращаемость не зависела от пола, возраста пациента, гистологического варианта и первичной локализации опухоли.

Для усиления настороженности специалистов различного профиля по отношению к онкологическим больным исследован спектр жалоб и клинических проявлений в предиагностическом периоде (табл. 3).

Самыми распространенными симптомами были персистирующая головная боль (53,3%) и нарушения походки (50%), реже отмечались периодическая рвота (43,3%), отклонения в поведении (40%), сонливость (33,3%), судороги (11,7%), нарушения зрения (11,7%), помутнение / двоение в глазах (8,3%), аномальные движения глаз (8,3%), вынужденное положение головы (5%).

Обсуждение

В зарубежной педиатрической практике симптомы предиагностического периода унифицированы в акрониме LOWorPAY с целью совершенствования первичной диагностики опухолей головного и спинного мозга. Исследования на предмет опухолевого процесса требуют: очаговые (Local) симптомы; жалобы, беспокоящие более месяца (Ongoing); необъяснимое ухудшение (Worsening) симптоматики, связанной с другими заболеваниями (например, нарастание судорожного синдрома при эпилепсии); любая комбинация психо-неврологических нарушений (Orther associated signs) (например, головные боли с поведенческими расстройствами) и волнообразное течение (Relapsing and Remitting) длительно имеющих жалоб; персистирование симптомов (Persistent) после устранения предполагаемой причины; также повышенной онкологической настороженности требуют изменения (Altering), часто

Таблица 2. Специалисты, консультирующие или наблюдающие пациентов в предиагностическом периоде

Table 2. Specialists consulting or observing patients in the pre-diagnostic period

	Всего		> месяца		3 и более месяца		6 и более месяцев	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Педиатр	60	100	40	66,7	17	28,3	9	15
Невролог	19	31,7	19	31,7	9	15	5	8,3
Офтальмолог	4	6,7	4	6,7	3	5	–	–
Гастроэнтеролог	7	11,7	7	11,7	7	11,7	2	3,3
Нейрохирург	4	6,7	–	–	–	–	–	–
Инфекционист	4	6,7	–	–	–	–	–	–

Таблица 3. Клинические проявления в предиагностическом периоде

Table 3. Clinical manifestations in the pre-diagnostic period

Жалобы в предиагностический период	Абс.	%
Персистирующая рвота	26	43,3%
Нарушение походки	30	50%
Аномальные движения глаз	5	8,3%
Отклонения в поведении	24	40%
Судороги	7	11,7%
Вынужденное положение головы	3	5%
Персистирующая головная боль	32	53,3%
Помутнение / двоение в глазах	5	8,3%
Сонливость	20	33,3%
Задержка / остановка полового развития	0	0%

Таблица 4. Структура предиагностического периода соответственно акрониму LOWorPAY
Table 4. Structure of the pre-diagnostic period according to LOWorPAY acronym

Обозначения аббревиатуры LOWorPAY	Пояснение аббревиатуры LOWorPAY	Абс.	%
Local symptoms	Нет	20	33,3
	есть очаговые симптомы	40	66,7
Ongoing	Нет	38	63,3
	Жалобы беспокоили более месяца	22	36,7
Worsening	Нет	37	61,7
	Ухудшение проявлений других заболеваний	23	38,3
Other associated signs	Нет	16	26,7
	Любая комбинация психоневрологических нарушений	44	73,3
Relapsing	Нет	38	63,3
	Волнообразная симптоматика	22	36,7
Persistent	Нет	49	81,7
	Сохранение жалоб после разрешения предполагаемой причины	11	18,3
Altering (for Adolescence)	Нет	36	60,0
	Изменения, расцененные как проявления периода пубертата	24	40,0
Young	Нет	0	0
	Присоединение новых симптомов	60	100,0

расцениваемые как проявления периода пубертата (Adolescence), а также расширение спектра жалоб (Young) [10].

В связи с отсутствием аналогичных систем в отечественной педиатрической практике, клинический интерес представила структуризация симптомов предиагностического периода в соответствии с вышеописанной схемой (табл. 4).

Среди приведенных в таблице параметров, наиболее часто регистрировались расширение спектра жалоб (100%), комбинация психоневрологических нарушений (73,3%), очаговые симптомы (66,7%). Другие симптомы встречались менее чем в 50% случаев. Характеристики предиагностического периода, соответствующие акрониму LOWorPAY у мальчиков и девочек различного возраста или возрастных групп, статистически значимых отличий не имели, также не зависели от гистологического варианта, стадии.

Проведенный ретроспективный анализ позволил выявить характер предиагностического периода клинических проявлений медуллобластом в детской популяции РТ. Показано, что сроки выявления медуллобластом соответствуют временным рамкам других стран. Комплекс выявленных симптомов, в целом, аналогичен данным зарубежных авторов и позволяет адаптировать алгоритмы первичной диагностики опухолей головного и спинного мозга в отечественной медицинской практике.

Выводы

Результатом проведенного исследования стало создание вероятностной модели клинического симптомокомплекса, определяющей высокий риск наличия новообразования центральной нервной системы у детей. Она включает такие жалобы и клинические симптомы, как головные боли, тошнота, рвота, нарушение координации / походки, от-

клонения в поведении. Дополнительным настораживающим фактором является персистирующий / прогрессирующий или волнообразный характер жалоб и клинических проявлений.

Использование данного алгоритма, на наш взгляд, позволит повысить онкологическую настороженность врачей и систематизировать тактику выявления опухолей головного и спинного мозга на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Souza R.M. et al. Pediatric medulloblastoma — update on molecular classification driving targeted therapies. — Frontiers Research Foundation, 2014.
2. George I., Jallo M. Medulloblastoma: Background, Pathophysiology, Epidemiology [Electronic resource]. — URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1181219-overview> (accessed: 09.06.2021).
3. Khan M. et al. Medulloblastoma incidence and survival — A Population Based Study // Neuro-Oncol. — 2018. — Vol. 20 (5). — P. v350–v351.
4. Alomar S.A. Clinical manifestation of central nervous system tumor // Semin. Diagn. Pathol. — 2010. — Vol. 27 (2). — P. 97–104.
5. Armstrong G.T. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study // Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc. — 2010. — Vol. 14 (4). — P. 298–303.
6. Hovestadt V. et al. Medulloblastomics revisited: biological and clinical insights from thousands of patients // Nat. Rev. Cancer. — 2020. — Vol. 20 (1). P. 42–56.
7. Coven S.L. et al. Delays in diagnosis for children with newly diagnosed central nervous system tumors // Neuro-Oncol. Pract. — 2018. — Vol. 5 (4). — P. 227–233.
8. Erdmann F. et al. Socioeconomic differences in the risk of childhood central nervous system tumors in Denmark: a nationwide register-based case-control study // Cancer Causes Control. — 2020. — Vol. 31 (10). — P. 915–929.
9. Maaz A.U.R. et al. Presenting symptoms and time to diagnosis for Pediatric Central Nervous System Tumors in Qatar: a report from Pediatric Neuro-Oncology Service in Qatar // Childs Nerv. Syst. — 2021. — Vol. 37 (2). — P. 465–474.
10. Walker D. et al. A new clinical guideline from the Royal College of Pediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK children — «head Smart: Be Brain Tumor Aware» // Neuro-Oncol. — 2016. — Vol. 18 (3). — P. 445–454.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.9

С.В. ХАЛИУЛЛИНА¹, В.А. АНОХИН¹, М.Ш. ГАЛИУЛЛИНА², К.Р. САЛАХОВА¹, А.Д. КИСЛИЦЫНА¹¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Республиканская клиническая инфекционная больница им. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

Случай внутрисемейного заражения COVID-19

Контактная информация:

Халиуллина Светлана Викторовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-917-860-92-46, **e-mail:** svekhal@mail.ru

Заболеваемость COVID-19 растет во всем мире, несмотря на прилагаемые колоссальные усилия со стороны органов здравоохранения, научных медицинских кругов, практикующих врачей. Поскольку заболевание «новое», результаты любых исследований, касающихся эпидемиологии, диагностики, лечения, профилактики заболевания, и даже описание отдельных интересных клинических случаев имеют большое значение. Мы представляем внутрисемейный случай заражения вирусом SARS-CoV-2 в трех поколениях одной семьи. Интерес в данном случае представляют особенности клинической симптоматики COVID-19 при инфицировании одним вирусом, практически в одинаковых условиях жизни, но в разных возрастных группах. Три пациента (самых молодых в семье) перенесли инфекцию в легкой форме, один — в среднетяжелой, два (самое старшее поколение) — в тяжелой, причем ответ на патогенетическую терапию у них различался. Наш клинический пример еще раз демонстрирует неоднородность клинической картины новой коронавирусной инфекции, даже в идентичных условиях проживания и единого источника инфекции. Знание факторов риска, правильная интерпретация результатов лабораторных и инструментальных исследований, комплексный подход к лечению должны повысить эффективность терапии при работе с такими больными.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, пандемия, внутрисемейное заражение, клиническое течение.

(Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Галиуллина М.Ш., Салахова К.Р., Кислицына А.Д. Случай внутрисемейного заражения COVID-19. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 77–82)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-77-82

S.V. KHALIULLINA¹, V.A. ANOKHIN¹, M.Sh. GALIULLINA², K.R. SALAKHOVA¹, A.D. KISLICYN¹¹Kazan State Medical University, Kazan²Republican Clinical Hospital for Infectious Diseases named after A.F. Agafonov, Kazan

Intrafamily COVID-19 case

Contact details:

Khaliullina S.V. — MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infections**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 267-80-06, **e-mail:** svekhal@mail.ru

The incidence of COVID-19 is growing worldwide, despite the enormous efforts made by the health authorities, scientific medical community, and medical practitioners. Since the disease is «new», the results of any research related to the epidemiology, diagnosis, treatment, prevention of the disease, and even individual interesting clinical cases are important. We present an intrafamilial case of SARS-CoV-2 infection in three generations of the same family. Of interest, in this case, are the features of the clinical symptoms of COVID-19 when infected with one virus, in almost the same living conditions, but in different age groups. Three patients (the youngest in the family) had a mild infection, one in a moderate form, and two (the oldest generation) in a severe one; their response to pathogenetic therapy was different. Our clinical example once again demonstrates the heterogeneity of the clinical picture of the new coronavirus infection, even in identical living conditions and a single source of infection. Knowledge of risk factors, correct interpretation of the results of laboratory and instrumental studies, an integrated approach to treatment should increase the therapy effectiveness in such patients.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, pandemic, intrafamilial infection, clinical course.

(For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Galiullina M.Sh., Salakhova K.R., Kislicyna A.D. Intrafamily COVID-19 case. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 77–82)

С конца декабря 2019 г. сначала в Китае, а затем и по всему миру стали регистрировать случаи новой инфекции с преимущественным поражением нижних отделов респираторного тракта. 7 января 2020 г. возбудитель был идентифицирован, им оказался новый человеческий *Betacoronavirus*, названный в последующем SARS-CoV-2 (от англ. *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2*) [1].

Поскольку вирус «абсолютно новый», то и заболеть новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) может любой человек в мире. Несмотря на то обстоятельство, что базовое репродуктивное число для COVID-19 относительно небольшое, в среднем от 2 до 2,5 [2, 3] (к примеру, при кори оно составляет 12–18), вирус очень быстро распространился по планете, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила о начале пандемии. Этому способствовали и относительная устойчивость вируса в окружающей среде и легкость передачи с реализацией воздушного, капельного и контактного путей распространения, большое количество бессимптомных носителей и сравнительно нетяжело болевших молодых людей, сохраняющих свою социальную активность и пр. Сейчас, по прошествии почти 2 лет, мы многое знаем об этой инфекции. Тем не менее многие вопросы еще остаются нерешенными, причем в ключевых для инфекции областях: в плане эпидемиологии процесса, особенностей формирования клинической картины и реакции разных групп больных на проводимое лечение и т. д.

Известно, что домашний контакт — одна из ведущих позиций в формировании массовой заболеваемости в настоящей пандемии [4]. Это вполне объяснимо, поскольку в данных условиях есть возможность реализации всех вышеперечисленных путей передачи инфекции, а время экспозиции (контакта с источником) внутри семьи практически не ограничено.

Эпидемиологических работ, посвященных описанию внутрисемейных заражений, опубликовано уже немало. Тем не менее клинические особенности COVID-19 внутри таких очагов по-прежнему представляют интерес как для науки, так и для практического здравоохранения. Речь, в частности, о своеобразных факторах риска формирования, в первую очередь тяжелых форм COVID-19 у людей разных возрастных групп, с разным преморбидным фоном, состоянием организма на момент инфицирования и прочим при заражении одним и тем же вирусом.

Мы представляем внутрисемейный случай заражения SARS-CoV-2 в трех поколениях одной семьи. В октябре 2020 г. первым из семьи заболел дедушка, который преподает в крупном вузе, общается с большим количеством студентов, и, по-видимому, именно там произошло заражение. Затем, через 2 дня, заболела бабушка, которая проживает с ним в одной квартире. А далее, практически подряд, заболело более молодое поколение семьи. Интерес в данном случае представляют особенности клинической симптоматики COVID-19 при инфицировании одним вирусом, практически в одинаковых условиях жизни, но в разных возрастных группах.

Пациент 1, 1951 г. р. (69 лет во время описываемых событий), заболел остро в октябре 2020 г. На момент начала заболевания имел следующие сопутствующую патологию: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз от 2006 г.; нарушение проводимости — полная блокада левой

ножки пучка Гиса; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I функционального класса (ФК); гипертоническая болезнь (ГБ) 2 степени.

Заболевание началось с подъема температуры тела до 37,7 °С, появления ломоты во всем теле, особенно в области крупных суставов, головной боли, редкого малопродуктивного кашля. С первого дня заболевания получал эноксапарин натрия подкожно в профилактической дозе, умифеновир, интерферон альфа-2b (гриппферон), парацетамол в соответствии с временными методическими рекомендациями [5].

В течение последующих 2 дней состояние прогрессивно ухудшалось: лихорадка нарастала, достигнув фебрильных цифр, возникли снижение сатурации крови кислородом (SpO₂) до 95%, выраженная слабость, артралгии, нарушение сна. В связи с этим на 3-й день от начала заболевания начал получать дексаметазон внутримышечно по 8 мг 2 раза в день.

После назначения глюкокортикоидов самочувствие пациента улучшилось: снизилась температура тела, SpO₂ достигла уровня 98–99%, появился аппетит. Однако на 6-й день болезни вновь произошло ухудшение состояния с возвратом клинической симптоматики: SpO₂ снизилась до 90%, температура тела поднялась до 38,7 °С, появилась одышка. В этот же день он был госпитализирован в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Казани с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция (?)».

При поступлении был взят назофарингеальный мазок, в котором впоследствии обнаружена рибонуклеиновая кислота (РНК) коронавируса. Проведена рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки (РКТ ОГК), которая выявила признаки двусторонней пневмонии с объемом поражения около 50% (КТ2). Динамика изменений показателей общеклинического анализа крови представлена в табл. 1.

В биохимическом анализе крови в течение всей госпитализации регистрировали высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) с максимальным значением на 7-й день госпитализации [13-й день болезни (д. б.)] — 82,1 мг/л (при норме до 5 мг/л), повышение уровня глюкозы крови до 11,59 ммоль/л на 6-й день госпитализации (12-й д. б.), который постепенно, без медикаментозной коррекции, снизился и достиг нормы перед выпиской [22-й день госпитализации (д. г.), 28-й д. б.]. Уровень аланинаминотрансферазы, который был в пределах нормы в начале заболевания, при динамическом наблюдении на фоне лечения, в том числе антибактериальными препаратами, повысился до 128 ед./л (22-й д. г., 28-й д. б.). При этом уровень аспартатаминотрансферазы не превышал 34 ед./л. Остальные биохимические показатели крови (билирубин, холестерин, мочевины, креатинин, сывороточное железо, тропонины, миоглобин, креатинкиназа МВ, альбумин) были в пределах нормы.

В коагулограмме основные показатели (протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген, международное нормализованное отношение, D-димер, антифibrин) за весь период заболевания были в пределах нормальных значений. Однако с 8-го д. г. (14-й д. б.) уровень активированного частичного тромбопластинового времени снизился до 20,1 с и достиг минимума на 12-й д. г. (16-й д. б.) — 19,0 с, что подтвердило гиперкоагуляцию, характерную для COVID-19. К моменту выписки значения

Таблица 1. Динамика показателей общеклинического анализа крови у пациента 1
Table 1. Dynamics of general blood test indicators in patient 1

Показатели	2-й д. г.	5-й д. г.	12-й д. г.	16-й д. г.	22-й д. г.
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,04	5,57	5,85	5,76	4,08
Гемоглобин, г/л	148	162	168	164	117
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	177	180	251	202	129
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	12,2	13,1	10,1	6,4	6,6
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6	2	3	1	0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	82	86	82	67	69
Лимфоциты, %	7	9	6	22	24

Примечание: д. г. — день госпитализации.

Note: d. h. — day of hospitalization.

активированного частичного тромбопластинового времени пришли в норму.

В стационаре, несмотря на проводимое лечение, отмечена дальнейшая отрицательная динамика. Одышка сохранялась и имела тенденцию к нарастанию (дыхательная недостаточность 2-й степени), SpO_2 при дыхании комнатным воздухом снизилась до 82%, что потребовало дотации кислорода на низком потоке (5–10 л/мин) через простую ороназальную маску. Нарастал малопродуктивный кашель, появились признаки ларингита (практически пропал голос).

На 5-й д. г. (11-й д. б.) была повторно проведена РКТ ОГК, по результатам которой констатировали нарастание инфильтративных изменений, увеличение площади поражения легочной ткани (КТЗ–4). Учитывая прогрессивное ухудшение состояния пациента, клинические и лабораторно-инструментальные признаки цитокинового шторма, врачевным консилиумом был назначен тоцилизумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6) в дозе 200 мг 1 раз внутривенно (в/в) капельно. После введения тоцилизумаба состояние стало улучшаться: температура снизилась до нормальных цифр, практически купировался кашель, но SpO_2 сохранялась на низких цифрах (92–95%) при дыхании атмосферным воздухом.

Был выписан из стационара с улучшением и заключительным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная [РНК+ в полимеразной цепной реакции (ПЦР)], тяжелая форма. Внебольничная двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность 1–2 степени, КТЗ–4. Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз от 2006 г. Нарушение проводимости: полная блокада левой ножки пучка Гиса. ХСН 1, I ФК, ГБ 2 степени» на 22-й д. г. (28-й д. б.). Получал лечение: дексаметазон внутримышечно с последующим переходом на в/в введение, метилпреднизолон (метипред) в/в со снижением дозы и дальнейшим переходом на преднизолон *per os*, эноксапариннатрия, тоцилизумаб, цефтриаксон, левофлоксацин, флуконазол, ацетилцистеин.

После выписки уровень SpO_2 в течение нескольких месяцев не превышал 93–97%. Общее состояние сопровождалось разного рода расстройствами, в том числе и когнитивными (слабость, быстрая утомляемость, снижение памяти), нарушением сна, повышенным выпадением волос. Произошло несколько эпизодов внезапного онемения правой ноги с потерей чувствительности. Амбулаторно

была проведена ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей, патологии не выявлено, а симптоматика купировалась самостоятельно, без лечения. Через 6 месяцев после перенесенного заболевания в крови сохранялся средний уровень (в соответствии с классификацией ВОЗ) антител.

Пациентка 2, 1948 г. р. (на момент болезни возраст 72 года). Из анамнеза известно о следующих сопутствующих заболеваниях: ГБ 1 степени, риск 2; ХСН 1 III ФК. Заболела остро с появления ломоты в теле, головной боли, слабости, субфебрильной температуры тела на 2–3-й день после предполагаемого внутрисемейного контакта. До возникновения клинической картины заболевания принимала умифеновир в профилактической дозе в течение 3 дней.

В 1-й д. б. амбулаторно был взят назофарингеальный мазок (РНК коронавируса обнаружена). На следующий день SpO_2 упала до 92%, температура тела держалась на уровне 38 °С. С этого момента начала получать дексаметазон внутримышечно, эноксапарин натрия подкожно, умифеновир и интерферон альфа-2b (гриппферон) в дозах, регламентированных методическими рекомендациями [5].

В связи с отсутствием положительной динамики, сохраняющейся лихорадкой, несмотря на достаточное интенсивное лечение, была госпитализирована вместе с пациентом 1 на 4-й день от начала заболевания. При поступлении в сыве из носоглотки РНК SARS-CoV-2 (результат положительный), проведена РКТ ОГК (признаки двусторонней пневмонии, КТ1). В первые дни пребывания в стационаре лихорадка купировалась, пациентка отмечала некоторое улучшение общего самочувствия.

В общеклиническом анализе крови на 3-й д. г. (7-й д. б.) зарегистрирован эпизод тромбоцитопении, которая, как правило, свидетельствует о тяжелом течении заболевания. Также были выявлены анизоцитоз, пойкилоцитоз, что в сочетании с пониженным уровнем гемоглобина позволило поставить сопутствующий диагноз «железодефицитная анемия». Данные представлены в табл. 2.

Показатели общего анализа мочи и электролитов крови на протяжении всей госпитализации значительно не отличались от нормы.

В биохимическом анализе крови происходило постепенное повышение уровня СРБ с нормальных значений в первые дни госпитализации до максимума на 5-й д. г. (9-й д. б.) — 86,3 мг/л (норма до 5 мг/л). Уровень СРБ за время госпитализации так и не нормализовался. Однократно на 4-й день пребывания в стационаре (8-й д. б.) при нормальном зна-

чении СРБ был определен пресепсин (790 пг/мл), уровень которого соответствовал умеренному риску развития системой инфекции. В течение болезни отмечено умеренное повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы (до 2 норм) и глюкозы; показатели к моменту выписки из стационара нормализовались.

Основные изменения при лабораторном обследовании демонстрировали результаты коагулограммы, которые соответствовали признакам выраженной гиперкоагуляции. Результаты представлены в табл. 3. Уровень D-димера к 11-му д. г. (15-й д. б.) превышал норму более чем в 6 раз.

По данным ультразвукового исследования плевральных полостей: слева толщиной 7 мм визуализировалась свободная жидкость.

На 5–6-й д. г. (9–10-й д. б.), несмотря на проведение активной патогенетической и симптоматической терапии, происходило ухудшение состояния в динамике. Особенно беспокоили эпизоды повышения температуры тела до 40 °С (на фоне в/в введения дексаметазона), которые плохо купировались введением нестероидных противовоспалительных препаратов, частый приступообразный кашель с отхождением «ржавой», с прожилками крови мокроты, который, со слов пациентки, «не давал глубоко дышать и разговаривать».

Учитывая низкий уровень SpO_2 (83–85% при дыхании атмосферным воздухом), пациентке назначили низкопоточную (5–10 л/мин) кислородотерапию с помощью простой ороназальной маски. На 6-й д. г. (10-й д. б.) повторно проведена РКТ ОГК (отрицательная динамика, нарастание инфильтративных изменений, КТ 2–3). На основании жалоб,

клинической картины, данных анамнеза врачебным консилиумом было решено ввести тоцилизумаб однократно в дозе 200 мг в/в. Введение ингибитора рецептора интерлейкина-6 не дало положительного результата: повышенная температура тела сохранялась, кашель усиливался и мешал нормальным дыхательным движениям, дыхательная недостаточность выросла до 2–3-й степени.

В связи с прогрессивным ухудшением состояния была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на 9-й д. г. (13-й д. б.). Поскольку низкопоточная кислородотерапия не позволяла повысить SpO_2 выше 80%, пациентка была переведена на неинвазивную искусственную вентиляцию легких с режимом CPAP (от англ. *continuous positive airway pressure* — постоянное положительное давление воздуха).

Отчасти из-за неэффективности проводимой терапии на фоне сохраняющейся репликации вируса (повторный положительный результат ПЦР) было принято решение о ведении «антиковидной» плазмы. Параллельно с этим проводили в/в капельное введение метилпреднизолона (на фоне которого отмечено повышение систолического артериального давления до 190 мм рт. ст.), методом титрования в/в вводили гепарин в максимально допустимых дозах.

На фоне проведения неинвазивной искусственной вентиляции легких состояние стабилизировалось, наметилась положительная динамика, что позволило на 6-й день в ОРИТ вернуться на низкопоточную кислородотерапию с помощью ороназальной маски. На 8-й день в ОРИТ (16-й д. г., 20-й д. б.) пациентка была переведена в линейное отделение.

Таблица 2. Динамика показателей общеклинического анализа крови у пациентки 2
Table 2. Dynamics of general blood test indicators in patient 2

Показатели	2-й д. г.	3-й д. г.	7-й д. г.	16-й д. г.	25-й д. г.
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,89	3,43	3,73	3,49	3,19
Гемоглобин, г/л	108	100	105	99	94
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	243	108	169	187	151
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,6	12,8	10,3	12,0	5,1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4	1	1	2	1
Сегментоядерные нейтрофилы, %	80	67	91	88	73
Лимфоциты, %	13	29	6	8	15

Примечание: д. г. — день госпитализации.

Note: d. h. — day of hospitalization.

Таблица 3. Динамика показателей коагулограммы у пациентки 2
Table 3. Dynamics of coagulogram in patient 2

Показатель	2-й д. г.	8-й д. г.	11-й д. г.	17-й д. г.	25-й д. г.
Протромбиновый индекс, %	106	110	101,9	98,2	106,8
Фибриноген, г/л (норма 2–4 г/л)	3,6	4,3	2,1	2,0	4,4
Активированное частичное тромбопластиновое время, с (норма 21,1–36,5 с)	22,8	18,5	17,3	17,1	20,3
D-димер, мкг/л (норма 500 мкг/л)	329	1822	2659	2208	489

Примечание: д. г. — день госпитализации.

Note: d. h. — day of hospitalization.



В течение госпитализации получала: дексаметазон внутримышечно с переходом на в/в введение, метилпреднизолон в/в, преднизолон в/в и затем *peros* с постепенным снижением дозы; тоцилизумаб однократно в/в; антиковидную плазму; антикоагулянты (эноксапарин натрия, гепарин натрия); антибактериальные препараты (амоксиклав + клавулановую кислоту (амоксиклав), цефтриаксон); противогрибковые препараты (флуканазол); гипотензивные препараты (эналаприл, амлодипин, бисопролол); препараты железа (железа III гидроксид декстран (феррум лек)); ацетилцистеин. В ОРПТ у пациентки был эпизод психомоторного возбуждения по типу панических атак, в связи с чем получила короткий курс препарата из группы барбитуратов.

Была выписана на амбулаторное лечение с улучшением на 25-й д. г. (29-й д. б.) с заключительным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная (РНК+ в ПЦР), тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность 2–3 степени, КТ 3. Железодефицитная анемия средней тяжести. ГБ 1 степени, риск 2. ХСН 1, III ФК». После перенесенного заболевания в течение долгого времени сохранялась одышка при обычной физической нагрузке. Показатели коагулограммы пришли в норму через 1,5–2 месяца на фоне длительного приема апиксабана. Около 3–4 месяцев сохранялась выраженная слабость, активно выпадали волосы на голове, ресницы (рост которых со временем восстановился). По прошествии 8 месяцев уровень SpO_2 не достигает нормальных значений (94–95%), что не мешает пациентке вести привычный образ жизни. Сохраняется тенденция к повышению артериального давления. Серологическое обследование на антитела через 6 месяцев показало сомнительный результат («серая зона»).

Пациент 3 (2006 г. р.) и пациент 4 (1998 г. р.) заболели последовательно, приблизительно через 7 дней после появления клинической симптоматики у пациента 1 и через 3–4 дня у пациентки 2. Оба имели схожую клиническую картину: острое начало заболевания с повышения температуры тела до фебрильных цифр, которая сохранялась около 3 дней, затем постепенно снизилась до нормальных значений. Заболевание протекало в легкой форме в течение 2 недель. Сопровождалось повышенной слабостью, отсутствием аппетита, головной болью, светобоязнью. Снижения SpO_2 , одышки не было.

Пациентам проводили симптоматическую и этиотропную терапию (парацетамол, умифеновир, интерферон альфа-2b (гриппферон)). Также пациент 4 получал апиксабан в профилактической дозе в течение 30 дней. У обоих были взяты назофарингеальные мазки, однако РНК коронавируса была обнаружена только у пациента 4.

Из всех заболевших COVID-19 легче всего протекал у пациентки 5 (1997 г. р.), которая заболела на 9-й день от первого случая. Повышения температуры тела, снижения SpO_2 , одышки не наблюдали. Единственными симптомами были ринорея, заложенность носа, головная боль, которые купировались в течение 7 дней. Также был взят назофарингеальный смыв на ПЦР РНК SARS-CoV2 (результат положительный). Пациентка получала симптоматическую терапию и апиксабан в профилактической дозе.

Пациентка 6 (1973 г. р.) заболела последней, примерно на 15-й день после первого случая забо-

левания в семье, остро с подъема температуры тела до 37,5 °С, с нарастающими миалгией, артралгией, цефалгией, слабостью, отсутствием аппетита. Выраженные боли в мышцах и суставах привели к нарушению сна. В последующие 3 дня температура тела прогрессивно увеличивалась и достигла 39,3 °С. Состояние пациентки ухудшило появление малопродуктивного кашля. Снижение SpO_2 , одышки на протяжении всего заболевания не регистрировали. В течение 7 дней температура тела держалась в районе высоких фебрильных цифр и плохо купировалась жаропонижающими средствами. Учитывая отсутствие положительной динамики, на 8-й день болезни пациентке был назначен дексаметазон в/в в дозе 20 мг в 2 введения в течение 3 дней с последующим постепенным снижением до полной отмены. На фоне применения глюкокортикоида температура тела нормализовалась, а самочувствие заметно улучшилось. С начала заболевания и до 30-го дня получала в профилактических дозах эноксапарин натрия подкожно с последующим переходом на апиксабан *peros*. Через 6 месяцев после перенесенной инфекции серологическое исследование показало положительный результат (150 S/CO при норме $\geq 1,0$).

Обобщая данные по описанным выше случаям: три пациента (самых молодых в семье) перенесли инфекцию в легкой форме, один — в средне-тяжелой форме, два (самое старшее поколение) — в тяжелой. Аносмию и дисгевзию (симптомы, часто сопровождающие развитие заболевания) отмечали в семье только те, кто болел среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19. Жалобы на потерю обоняния и извращение вкуса были непродолжительными и не являлись ведущими в клинической картине заболевания. У одного пациента РНК коронавируса в назофарингеальном мазке обнаружена не была (тестирование проводили 3-кратно в амбулаторных условиях), несмотря на классическую симптоматику COVID-19 и эпидемиологический анамнез. Остальные случаи новой коронавирусной инфекции были подтверждены лабораторно (выделение РНК SARS-CoV-2 в смыве из носоглотки).

Известно, что передача вируса при тесном бытовом контакте с инфицированным человеком — наиболее важная причина внутрисемейной заболеваемости COVID-19 [7]. В исследованиях, проведенных в Китае, было показано, что 70% передачи SARS-CoV-2 происходит в семьях [6, 7]. Однако опубликованные на сегодняшний день данные в основном касаются эпидемиологии этого явления. Для клинициста же не менее важны особенности проявления заболевания в одной семье, поскольку они могут указать на определенные факторы риска, исключая конфаундеры (вмешивающиеся факторы), связанные с различиями в социальном положении, географическими особенностями проживания, пищевыми, бытовыми и другими привычками при очевидном заражении одним и тем же вирусом. Описываемый нами случай внутрисемейного заболевания COVID-19 как раз и служит примером такого исследования.

Таким образом, в данном случае мы можем с уверенностью утверждать, что особенности течения COVID-19 у разных членов одной семьи были связаны именно с особенностями макроорганизма, то есть с условно «чистыми» факторами риска, описываемыми в литературе [6]. На сегодняшний день мы знаем, что к факторам риска развития тяжелых форм COVID-19 следует относить пожилой возраст,

наличие сопутствующих заболеваний, мужской пол [6]. По-видимому, именно их можно считать основными факторами, способствующими развитию тяжелых форм у старшего поколения обсуждаемой семьи.

Кроме того, есть публикации, в которых в качестве фактора риска тяжелого течения COVID-19 рассматривают взаимосвязь между полиморфизмами генов, кодирующих группу крови АВ0, и дыхательной недостаточностью, развившейся вследствие COVID-19 (тип А, связанный с более высоким риском) [6]. Интересно, что у пациентки 2, которая болела тяжелее всех, действительно I группа крови. Тромбоцитопения в ее же крови также относится к факторам риска тяжелой новой коронавирусной инфекции.

Если тяжелые формы COVID-19 у старшего поколения семьи вполне объяснимы результатами предыдущих исследований [6], то почему был разным ответ на введение одного из самых эффективных препаратов патогенетической терапии — тоцилизумаба? Ответ мы видим в различии основных направлений патогенеза поражений легочной ткани. Если у пациента 1 тяжесть состояния была связана с дисрегуляцией иммунного ответа («цитокиновый шторм»), который и привел к развитию классического острого респираторного дистресс-синдрома, то у пациентки 2 поражение легких, по-видимому, в большей мере было связано с явлениями гиперкоагуляции и развитием микротромбозов в сосудах легочной ткани. Вероятно, поэтому у пациента 1 было эффективным лечение иммунодепрессантом (тоцилизумабом), а у пациентки 2 он оказался неэффективным. В ее случае, скорее, «сработали» большие дозы гепарина, возможно, в сочетании с антиковидной плазмой.

Данный клинический пример еще раз демонстрирует неоднородность клинической картины новой коронавирусной инфекции, даже в идентичных ус-

ловиях проживания и единого источника инфекции. Знание факторов риска, правильная интерпретация результатов лабораторных и инструментальных исследований, комплексный подход к лечению должны повысить эффективность терапии при работе с такими больными.

Халиуллина С.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

Анохин В.А.

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Галиуллина М.Ш.

<https://orcid.org/0000-0003-4039-326X>

Салахова К.Р.

<https://orcid.org/0000-0001-7327-7025>

Кислицына А.Д.

<https://orcid.org/0000-0003-3650-4414>

ЛИТЕРАТУРА

1. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z.-L. Shi // *Nat Rev Microbiol.* — 2020. — Vol. 6. — P. 1–14. DOI: 10.1038 / s41579-020-00459-7
2. The global emergency of novel coronavirus (SARS-CoV-2): An update of the current status and forecasting / H. Hozhabri, F.P. Sparascio, H. Sohrabi et al. // *Int J Environ Res Public Health.* — 2020. — Vol. 17. — P. 5468–5470. DOI: 10.3390 / ijerph17165648
3. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19) / K. Tizaoui, I. Zidi, K.H. Lee et al. // *Int J Biol Sci.* — 2020. — Vol. 16. — P. 2906–2923. DOI: 10.7150 / ijbs.48812
4. Infection and disease spectrum in individuals with household exposure to SARS-CoV-2: A family cluster cohort study / W. Xie, Z. Chen, Q. Wang et al. // *J Med Virol.* — 2021. — Vol. 93. — P. 3033–3046. DOI: 10.1002/jmv.26847
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). — URL: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf (дата обращения: 21.09.2021).
6. UpToDate website. — URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features#H2249070035> (access date: 21.09.2021).
7. Intrafamilial Spread of COVID-19 Infection Within Population in Bosnia and Herzegovina / N. Salihefendic, M. Zildzic, H. Huseinagic, S. Ahmetagic et al. // *Mater Sociomed.* — 2021. — Vol. 33. — P. 4–9. DOI: 10.5455/msm.2021.33.4-9



ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

УДК 616.831-005.4

П.Г. ФИЛИППОВ

Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина, г. Пенза

Тромболитическая терапия отечественным препаратом алтеплаза у пациентов с ишемическим инсультом старше 70 лет

Контактная информация:

Филиппов Павел Геннадьевич — заведующий отделением неврологии

Адрес: 440060, г. Пенза ул. Стасова 7. **тел.** +7 (8412) 983-744, **e-mail:** Filippovpg@mail.ru

Цель исследования — оценка клинических результатов реперфузионной терапии пациентов с ишемическим инсультом в возрастной группе старше 70 лет отечественным препаратом алтеплазы.

Материал и методы. В анализ включены 22 пациента (27% мужчин и 73% женщин) в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 70 до 90 лет (средний возраст 77,2), находившихся на лечении в ГКБ № 6 им. Г.А. Захарьина, г. Пенза с февраля по октябрь 2020 г. Всем включенным пациентам выполнялось клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, согласно порядку оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения и протоколу реперфузионной терапии ишемического инсульта. Все больные при поступлении имели грубый неврологический дефицит NIHSS 15–20 баллов и 5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина.

Результаты. Все пациенты страдали гипертонической болезнью, у 86,3% имелась фибрилляция предсердий, у 9% — сахарный диабет. Показатель летальности составил 9,09%. Асимптомная геморрагическая трансформация 1 типа (по критериям ECASS) зафиксирована у 3 исследуемых (13,6%). Доля пациентов с хорошим функциональным восстановлением (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина) при выписке составила 27,3%. Средний койко-день пребывания пациентов в стационаре составил 12,1.

Выводы. Тромболитическая терапия отечественным препаратом алтеплаза у больных с ишемическим инсультом в возрастной группе старше 70 лет безопасна и эффективна. Проанализированные данные позволяют сделать вывод, что проведение тромболитизиса алтеплазой у этой возрастной группы пациентов способствует улучшению функциональных исходов, снижению смертности и времени пребывания в отделении.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системный тромболитизис, алтеплаза.

(Для цитирования: Филиппов П.Г. Тромболитическая терапия отечественным препаратом алтеплаза у пациентов с ишемическим инсультом старше 70 лет. Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 83–86)

DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-83-86

P.G. FILIPPOV

Clinical Hospital No. 6 named after G. A. Zakharyin, Penza

Thrombolytic therapy with alteplase in patients over 70 y.o. with an ischemic stroke

Contact details:

Filippov P.G. — Head of the Neurology Department

Address: 7 Stasov St., Penza, Russian Federation, 440060, **tel.:** +7 (8412) 983-744, **e-mail:** Filippovpg@mail.ru

The purpose — to evaluate the clinical outcomes of reperfusion therapy with a Russian recombinant tissue plasminogen activator in patients with IS in the over 70 y. o. age group.

Material and methods. The analysis included 22 patients (27% males, 73% females) with IS, aged 70 to 90 y. o. (mean age 77.2 y. o.), who were treated at Clinical Hospital No. 6 named after G. A. Zakharyin, Penza, from February to October 2020. All the included patients underwent clinical, instrumental, and laboratory examination in accordance with the Protocol of reperfusion therapy for IS. On admission, all patients had a severe neurological deficit with an NIHSS score of 15-20 points and 5 points on the modified Rankin scale.

Results. All included patients suffered from hypertension, 86,3% of patients had atrial fibrillation, 9% had diabetes mellitus. The mortality rate was 9,09%. Asymptomatic hemorrhagic transformation type 1 (ECASS criteria) was reported in 3 subjects (13,6%). The proportion of patients with good functional recovery (0–2 points on the modified Rankin scale) at discharge was 27,3%. The average number of hospital stay days was 12.1.

Conclusion. Thrombolytic therapy with the Russian drug alteplase in patients with IS in the age group over 70 y. o. is safe and effective. The analyzed data allow concluding that treatment of thrombolysis with alteplase in this age group contributes to an improvement in functional outcomes and decreases mortality and the time spent in hospital.

Key words: ischemic stroke, systemic thrombolytic therapy, alteplase.

(For citation: Filippov P.G. Thrombolytic therapy with alteplase in patients over 70 y.o. with an ischemic stroke. Practical medicine. 2021. Vol. 19, № 6, P. 83–86)

Инсульт — острое нарушение кровообращения в участке мозга. Соотношение ишемического и геморрагического типов инсультов составляет 5:1. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. В 2015 г. показатель летальности составил более 6 млн человек. Частота инсульта в РФ колеблется от 460 до 560 случаев на 100 тыс. населения. Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности [1, 2]. Известно, что риск развития инсульта и смертности увеличивается с возрастом [3]. Системный тромболизис с помощью алтеплазы помогает избежать тяжелых последствий ишемии головного мозга. Во многих рандомизированных клинических исследованиях (NINDS, ECASS, ATLANTIS) данная методика доказала свою безопасность и эффективность [4–7]. Объединенный анализ данных проведения тромболизиса алтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом старше 80 лет показал, что такая тактика имеет положительный профиль польза-риск и связана с более высокой долей хороших исходов инсульта по сравнению с плацебо [8]. Согласно клиническим протоколам за 2019 г., возрастным противопоказанием к проведению реперфузионной терапии при инсульте являются только возраст пациентов младше 16 лет [9]. Однако все еще мало данных о результатах ТЛТ алтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом старшего возраста в российской популяции. В нашей стране для проведения тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте широко применяется алтеплаза. С 2018 г. в рутинной практике применяется отечественный биоаналог алтеплазы. Сопоставимость биоаналога по параметрам эффективности и безопасности, физико-химическим и биологическим свойствам была подтверждена сравнительными исследованиями в соответствии с правилами разработки и регистрации биоаналогичных препаратов [10–12]. Препарат выпускается в форме лиофилизата, имеет такую же дозировку и способ введения, как и оригинальная алтеплаза. Получение дополнительных данных о безопасности и эффективности применения отечественного препарата алтеплазы для системного тромболизиса у пациентов старшей возрастной группы в рутинной практике позволит повысить качество оказания медицинской помощи этим больным.

Цель исследования — оценить клинические результаты реперфузионной терапии отечественным препаратом алтеплазы пациентов с ишемическим инсультом в возрастной группе старше 70 лет.

Материал и методы

Проведен анализ результатов тромболитической терапии (ТЛТ) у 22 пациентов (6 мужчин, 16 женщин) в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 70 до 90 лет (средний возраст 77,2) с февраля 2020 г. по октябрь 2020 г., находившихся на лечении в ГКБ № 6 им. Г.А. Захарьина, г. Пенза.

Всем пациентам, поступающим в стационар с подозрением на инсульт, в течение 40 мин выполнялась нейровизуализация головного мозга СКТ аппаратом Toshiba Aquilion 64 или МРТ аппаратом Siemens 1,5T, клинико-неврологическое обследование, ЭКГ, общий и биохимические анализы крови, коагулограмма. После выполнения нейровизуализации, пациенты незамедлительно транспортировались в нейрореанимационное отделение, где осуществлялся мониторинг жизненно важных функций, цветное дуплексное сканирование магистральных артерий головы аппаратом SonoScape. На основании результатов обследования и согласно клиническим рекомендациям (не позднее 4,5 ч от момента заболевания) определялись показания / противопоказания к ТЛТ. Всем пациентам ТЛТ проводилась препаратом Ревелиза®, доза которого, согласно инструкции по медицинскому применению, составляла 0,9 мг/кг массы тела больного. 10% рассчитанной дозировки вводилось болюсно в вену, остальные 90% — посредством шприцевого перфузора. Мониторинг неврологического статуса осуществлялся согласно протоколам ведения больных при проведении ТЛТ. Всем исследуемым через сутки выполнялся контроль СКТ головного мозга с целью выявления геморрагической трансформации. Через трое суток общий и биохимический анализы крови, а также показатели гемостаза. Оценка результатов осуществлялась по достижению клинических исходов по модифицированной шкале Рэнкин (mRS) через 10–14 суток. Так как данный анализ не предполагал сравнения с плацебо или другим препаратом, было проведено сравнение с контрольной группой пациентов, пролеченных по базисной терапии (без ТЛТ). В группу контроля было включено 30 человек старше 70 лет с ишемическим инсультом и схожей тяжестью неврологических симптомов, из них 11 мужчин (36,6%), 19 женщин (63,3%), средний возраст составил 76,8 лет.

Результаты

При анализе сопутствующей патологии у пациентов, которым была проведена ТЛТ отечественным препаратом алтеплазы, было выявлено, что все они страдали гипертонической болезнью (100%), у 19 пациентов (86,3%) имелась фибрилляция пред-

сердий и у 2-х (9,0%) был диагностирован сахарный диабет.

В группе пациентов, пролеченных по базисной терапии без проведения ТЛТ, также в 100% случаев имела гипертоническая болезнь, сахарный диабет был у 3 больных (10%), фибрилляция предсердий — у 18 пациентов (60%).

Пациенты, которым была проведена ТЛТ (основная группа) по времени от появления первых симптомов заболевания распределились следующим образом: 11 пациентов (50%) были доставлены через 1,5 ч от начала инсульта, через 2 ч — 4 больных (18,1%), через 2,5 ч — 5 пациентов (22,7%) и 2 исследуемых через 3 ч от начала развития инсульта.

Время доставки пациентов контрольной группы варьировало от 3 до 7 ч от момента начала заболевания. Все больные и в основной, и в контрольной группах при поступлении имели грубый неврологический дефицит NIHSS 15–20 баллов, mRS 5 баллов.

Клинические исходы по модифицированной шкале Рэнкин на 10–14 сутки у пациентов основной группы распределились следующим образом: mRS 0 (регресс симптомов) — 3 пациента (13,6%); mRS 1 балл (отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности) — 1 больной (4,5%); mRS 2 балла (легкое нарушение жизнедеятельности) — 2 исследуемых (9,0%); mRS 3 балла (умеренное нарушение жизнедеятельности) — 6 пациентов (27,2%); mRS 4 балла (выраженное нарушение жизнедеятельности) — 7 обследуемых (31,8%); mRS 5 баллов (тяжелое нарушение жизнедеятельности) — 1 (4,5%) пациент.

Умерло 2 больных. Причиной смерти послужило развитие осложнений в виде ТЭЛА и полисегментарной пневмонии (летальность 9,09%).

У 3 исследуемых (13,6%) зафиксирована асимптомная геморрагическая трансформация 1 типа (по критериям ECASS).

В контрольной группе из 30 произвольно выбранных больных с mRS 5 баллов при поступлении: умерло 5 пациентов (16,6%), причиной послужил крупноочаговый инфаркт головного мозга с развитием дислокационного синдрома. Распределение по шкале функциональных исходов было следую-

щее: mRS 0 баллов — не достиг ни один больной; mRS 1 балл — 1 пациент (3,3%); mRS 2 балла — 2 (6,6%); mRS 3 балла — 10 (33,3%); mRS 4 балла — 9 (30%); mRS 5 балла — 3 больных (10%). Сравнительная характеристика распределения клинических исходов в группах пациентов при выписке из стационара представлена на рис. 1.

Выводы

Таким образом, в группе пациентов с ТЛТ летальность составила 9,09% по отношению к контрольной группе, где показатель достиг 16,6%.

По шкале функциональных исходов пациенты распределились следующим образом:

- регресс неврологического дефицита с достижением mRS 0 баллов в основной группе составил 3 пациента (13,6%), в контрольной таких пациентов не было;
- независимых от посторонней помощи (mRS 1–2 балла) в основной и контрольной группах по 3 пациента, 13,6 и 10% соответственно;
- умеренное нарушение жизнедеятельности с самостоятельной ходьбой (mRS 3 балла) в группе с ТЛТ у 6 (27,2%) и 10 (33,3%) человек в контрольной группе;
- зависимых больных (mRS 4–5 баллов в основной группе 8 пациентов (36,3%), в контрольной группе — 12 (40%), при этом доля пациентов с mRS 5 баллов в основной группе была 4,5%, что более чем в 2 раза меньше по сравнению с контрольной, где она составила 10%.

Средний койко-день в группе лечения с ТЛТ составил 12,1 в сравнении с контрольной группой 16,7.

Обсуждение

Были проанализированы данные безопасности и эффективности применения отечественного препарата алтеплазы у пациентов с ишемическим инсультом старше 70 лет. В силу дизайна исследования не проводилось сравнения с другими препаратами или плацебо. В контрольную группу сравнения были включены пациенты, которым проводилась базовая терапия без ТЛТ. Наблюдение включало только стационарный период лечения пациентов, без оценки

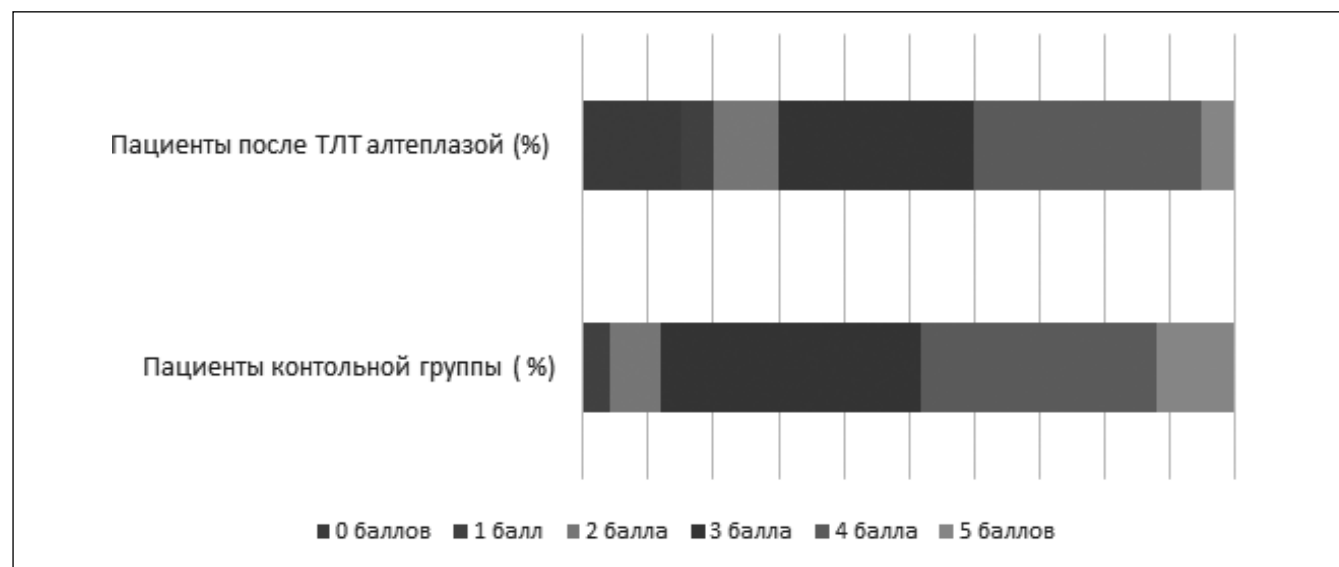


Рисунок 1. Клинические исходы по модифицированной шкале Рэнкин (mRS)
Figure 1. Clinical outcomes by the modified Rankin scale (mRS)

отдаленных исходов, что является ограничением данного анализа. Полученные результаты в целом согласуются с ранее опубликованными данными и демонстрируют пользу применения системного тромболизиса алтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом старшей возрастной группы.

Выводы

Тромболитическая терапия отечественным препаратом алтеплазы у больных с ишемическим инсультом в возрастной группе старше 70 лет безопасна и эффективна. Проведение тромболизиса алтеплазой у этой возрастной группы по сравнению с базисной терапией (без ТЛТ):

- привело к снижению летальности с 16,6 до 9,09%;
- позволило улучшить функциональные исходы: шести больным не потребовалось последующее восстановительное лечение в условиях реабилитационных центров, доля пациентов с благоприятным клиническим исходом (mRS 0–2 балла) в основной группе была выше по сравнению с контрольной (27,3 и 10% соответственно);
- уменьшило время пребывания в отделении, тем самым способствовало снижению затрат на стационарное лечение.

Филиппов П.Г.

<https://orcid.org/0000-0002-9831-6374>

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И. и др. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсуль-

том. — М.: Москва, 2015.

2. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. — 2019.

3. Satue E. et al. Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults // *Acta Neurologica Scandinavica*. — 2016. — Vol. 134 (4). — P. 250–257.

4. Hacke W. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // *Jama*. — 1995. — Vol. 274 (13). — P. 1017–1025.

5. Hacke W. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *The Lancet*. — 1998. — Vol. 352 (9136). — P. 1245–1251.

6. Clark W.M. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial // *Jama*. — 1999. — Vol. 282 (21). — P. 2019–2026.

7. Greshman G., Alexander D.J.S. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *Tissue plasogen activator for acute ischemic stroke*. — 1997. — Vol. 28 (15). — P. 1522–1526.

8. Bluhmki E. et al. Alteplase for acute ischemic stroke in patients aged > 80 years: pooled analyses of individual patient data // *Stroke*. — 2020. — Vol. 51 (8). — P. 2322–2331.

9. Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Стаховская Л.В. и др. Реперфузионная терапия ишемического инсульта: клинический протокол. — М.: МЕДпресс-информ, 2019.

10. Кокорин В.А. и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности отечественного рекомбинантного тканевого активатора плазминогена Ревелиза® у больных инфарктом миокарда // *Терапия*. — 2019. — Т. 5, № 2. — С. 42–57.

11. Гусарова В.Д. и др. Физико-химические и биологические свойства биоподобного и референтного препаратов тканевого активатора плазминогена // *БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение*. — 2019. — Т. 19, № 1.

12. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утверждены решением Совета ЕЭК 16.11.2016 № 89. Ссылка активна на 12.08.2021. — URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015)

- электронная версия на сайте научной библиотеки (www.elibrary.ru);
- архивная версия журнала – www.pmarchive.ru;
- сайт редакции – www.mfv.ru

Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.

Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями.

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора — д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — maltc@mail.ru.

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

Объем статей:

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо

! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ

учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3–5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны.

Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.

Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма–изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании–производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование».

В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30–35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.

Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, верстка, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами, пересылкой экземпляра журнала со статьей автора). Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

Наименование получателя платежа: ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

Номер счета получателя платежа: 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ
г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 30101810600000000603

Наименование платежа: издательские услуги

Платательщик: ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата
После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267–60–96 или по электронной почте dir@mfv.ru с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



Статистический анализ

I. Описание статистического анализа должно быть представлено в виде подраздела под названием «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы».

II. Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию–производителя). Необходимо подробно описать используемые в работе статистические методы, цели их применения с указанием данных, в отношении которых они применялись.

III. Для описания количественных данных, **имеющих нормальное распределение**, следует использовать среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые рекомендуется представлять в формате M (SD), а не M±SD. Т.е., например, не 5,2 ± 3,2, а 5,2 (3,2). При распределении признаков, **отличающемся от нормального**, следует описывать их в виде медианы с указанием 25–го и 75–го перцентилей в формате (Me(Q1;Q3)). Качественные показатели рекомендуется представлять, как в абсолютных, так и в (%) относительных величинах.

Стандартную ошибку среднего (m) для описания вариабельности данных применять не рекомендуется.

IV. В описании статистического анализа необходимо указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа. Следует указывать точные значения p с двумя знаками после запятой (например, p = 0,03 или 0,22) или до первого отличающегося от нуля знака. Для близких к нулю значений указывается p<0,001. Это наименьшее значение p, которое требуется указывать.

V. В примечаниях к таблицам с межгрупповыми сравнениями необходимо указать статистический метод, применявшийся для сравнения.

VI. Согласно "ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения», М.: Госстандарт России", в текстах статей **термин "Достоверность различий" использовать не рекомендуется: следует писать «Статистическая значимость».**

Пример оформления раздела «Статистический анализ»:

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро–Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием t–критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием U–критерия Манна–Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонений M(SD). Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили (Me [Q1;Q3]). Оценка значимости различий качественных данных проводилась с использованием критерия хи–квадрат. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение p<0,05.

Ответы на все вопросы по применению статистического анализа в статьях, направляемых в журнал «Практическая медицина», можно получить:

Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1(15): 11–16.

Пример оформления статьи

И.И. ИВАНОВА¹, А.А. ПЕТРОВ²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

²Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

Контактная информация:

Иванова Ирина Ивановна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** 8 (843) 222-22-22, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

Резюме:

Цель работы ...

Материал и методы...

Результаты...

Заключение (выводы)...

Ключевые слова: эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

DOI...

I.I. IVANOVA¹, A.A. PETROV²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

Acute and chronic disorders of cerebral circulation

Contact:

Ivanova I.I. — Ph. D (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery

Address: 36 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

Summary:

The objective ...

Materials and methods ...

Results: ...

Conclusion ...

Key words: *epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.*

Основной текст статьи.....

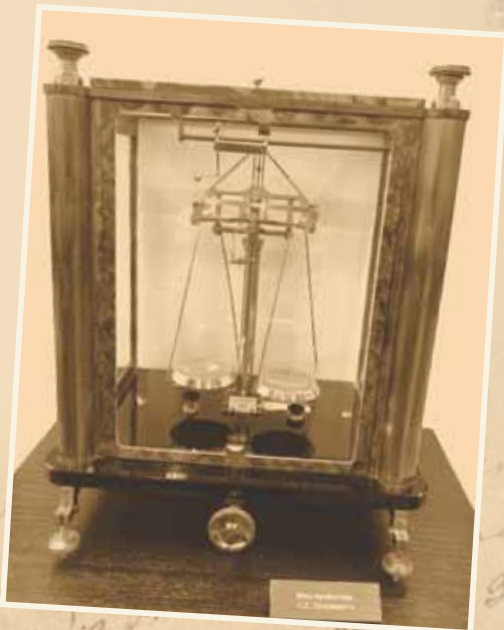
Указать ORCID всех авторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

Мы будем рады сотрудничать с Вами!

С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»



Ваш. Коп. 2
2.2. 1911
22. II 1912

Зав.
сод.

Ваше письмо
мне очень дорого
и мне очень приятно
получить от вас
слова. Я очень
вам благодарен.
Я очень надеюсь,
что вы будете
мне очень полезны.
Я очень надеюсь,
что вы будете
мне очень полезны.





*О милый край родной, и бедный и убогий,
Люблю тебя давно – от юности моей –
И вид лесов твоих таинственный и строгий,
Суглинки и пески нерадостных полей.*

*Родимый Сож и Днепр с обширными лугами,
Луги ветхие с садами в деревнях,
Стада, бродящие над жалкими полями,
И птичьи голоса в разбросанных кустах.*

(Моей родине Белоруссии, 20. 06. 1918).

