

АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

**EUROPEAN JOURNAL
OF NATURAL
HISTORY**

**ЕВРОПЕЙСКИЙ
ЖУРНАЛ
ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ**

The journal is based in 2005

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0,301

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,120

№2, 2025

ISSN 2073-4972

Журнал ЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-19917.

The EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications.

Certificate PI No. FS 77-19917.

Актуальный сайт журнала:

<https://world-science.ru>

The current website of the journal:

<https://world-science.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

к.и.н. Н.Е. Старчикова

EDITOR

Ph.D. N.E. Starchikova

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.п.н., проф. Кашапова Л.М. (Уфа), д.вет.н., доцент Ермолина С.А. (Киров), к.филол.н., доцент Семькина Е.Н. (Белгород), к.психол.н., доцент Петровская М.В. (Воронеж), д.с.-х.н., проф. Дементьев М.С. (Ставрополь), д.филос.н. доцент Шакирова Е.Ю. (Воронеж), к.э.н., доцент Лаврова Е.В. (Москва), к.б.н. Кантаржи Е.П. (Москва), д.п.н., проф. Николаева А.Д. (Якутск), д.ф.-м.н., проф. Логинов В.С. (Томск), д.полит.н., проф. Жирнов Н.Ф. (Саратов), д.соц.н., проф. Покровская Н.Н. (Санкт-Петербург), к.г.н., доцент Хромешкин В.М. (Иркутск), д.х.н., проф. Трунин А.С. (Самара), д.и.н., доцент Туфанов Е.В. (Ставрополь)

EDITORIAL COUNCIL:

Doctor of Pedagogical Sciences, Prof. Kashapova L.M. (Ufa), Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor Ermolina S.A. (Kirov), Candidate of Philological Sciences, Associate Professor Semykina E.N. (Belgorod), Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor Petrovskaya M.V. (Voronezh), Doctor of Agricultural Sciences, Prof. Dementiev M.S. (Stavropol), Doctor of Philosophy, Associate Professor Shakirova E.Yu. (Voronezh), Candidate of Economic Sciences, Associate Professor Lavrova E.V. (Moscow), Candidate of Biological Sciences Kantarzh E.P. (Moscow), Candidate of Pedagogical Sciences, Prof. Nikolaeva A.D. (Yakutsk), Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Prof. Loginov V.S. (Tomsk), Doctor of Political Science, Prof. Zhirnov N.F. (Saratov), Doctor of Social Sciences, Prof. Pokrovskaya N.N. (St. Petersburg), Candidate of Geological Sciences, Associate Professor Khromeshkin V.M. (Irkutsk), Doctor of Chemical Sciences, Prof. Trunin A.S. (Samara), Doctor of Historical Sciences, Associate Professor Tufanov E.V. (Stavropol)

EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны и является рецензируемым.

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – главном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Учредитель, издатель и редакция:
ООО ИД «Академия Естествознания»

Founder, publisher and editor:
Academy of Natural History

Почтовый адрес:
101000, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции и издателя:
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3
ООО ИД «Академия Естествознания»

Postal address:
101000, Moscow, BOX 47
Editorial and publisher address:
440026, Penza, Lermontov st., 3
Academy of Natural History

Тел. редакции: 8-(499)-705-72-30
E-mail: edition@rae.ru

Tel: 8-(499)-705-72-30
E-mail: edition@rae.ru

Техническое редактирование и верстка
Е.Н. Доронкина
Корректоры
Е.С. Галенкина, Н.А. Дудкина

Technical editing and layout by
E.N. Doronkina
Correctors
E.S. Galenkina, N.A. Dudkina

Подписано в печать – 30.07.2025
Дата выхода номера – 29.08.2025

Signed for print – 30.07.2025
Number issue date – 29.08.2025

Формат 60x90 1/8
Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Format 60x90 1/8
Printing house
Academy of Natural History
410035, Saratov, st. Mamontova, 5

Распространение по свободной цене

Distribution at a free price

Усл. печ. л. 4,0
Тираж 500 экз.
Заказ 2025/2

Conditionally printed sheets 4,0
Circulation 500 copies.
Order 2025/2

Veterinary science

ARTICLE

THE SPREAD OF GENETICALLY DETERMINED PATHOLOGY
OF THE NERVOUS SYSTEM WITH AN AUTOSOMAL RECESSIVE
TYPE OF INHERITANCE IN DOGS IN THE VOLGOGRAD REGION

Gorinsky V.I.

4

Medical sciences

CLINICAL CASE

CASES OF FOODBORNE BOTULISM FROM CANNED INDUSTRIAL
PRODUCTS

*Anarbaeva J.A., Djumagulova A.Sh., Suranbaeva G.S., Abdyraeva B.R.,
Sarkina A.K., Sholpanbai uulu M., Mucanbetkerimova G.M.,
Ysmaiyllova B.Y., Toktosunova S.T., Sagyndykova A.M.*

9

ARTICLE

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY
FEATURES OF ACUTE VIRAL HEPATITIS E AND A IN ADULTS
IN THE SOUTHERN REGION OF THE KYRGYZ REPUBLIC

Tashov K.E.

14

МАТЕРИАЛЫ XVII МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2025»

Медицинские науки

СТАТЬЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ И МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ
ПАРОДОНТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Голубенко А.В., Ануфриева Е.И., Макеева А.В.

22

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО
ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

Гуланова Н.А., Фархетдинова В.Р., Кучумова Р.Р., Гуляева И.Л.

27

ARTICLE

UDC 619:616.1/9:636.7

THE SPREAD OF GENETICALLY DETERMINED PATHOLOGY OF THE NERVOUS SYSTEM WITH AN AUTOSOMAL RECESSIVE TYPE OF INHERITANCE IN DOGS IN THE VOLGOGRAD REGION

^{1,2}Gorinsky V.I.¹*Veterinary clinic of the Zoostyle Animal Beauty and Health Center, Volgograd;*²*Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, e-mail: volgvitas@mail.ru*

The article presents data on the prevalence of genetically determined pathology of the nervous system with an autosomal recessive type of inheritance in dogs of various breeds in the Volgograd region. From August 2021 to March 2025, 153 dogs of 22 breeds were tested for 20 nosologies. The results were obtained from 57 males and 96 females used in breeding. The largest number of studies have been performed on the disease degenerative myelopathy (exon 2) – 63 animals with no breed specificity. 14 sick dogs were identified, which amounted to 22.22% and 17 healthy carriers – 26.98%, respectively. A large number of studies, among breed-specific pathologies, were conducted on Charcot-Marie–Tute disease in the Miniature Schnauzer breed – 20 dogs, one sick female and one female carrier of the mutant allele were diagnosed. Healthy carriers of type 4A neuronal ceroid lipofuscinosis were also identified, in the number of five animals out of seventeen. The Russian black Terrier breed has identified a female carrier of juvenile laryngeal paralysis. The study of hereditary encephalitis of pugs reliably revealed one sick male and two healthy female carriers. In the Jack Russell Terrier breed, a female was found to be a sick carrier of spinocerebellar ataxia with myocemia and/or seizures.

Keywords: statistics, prevalence, nervous system, hereditary pathology, dogs

Introduction

Traditionally, selection in breeding was based on the exterior characteristics of the breed, with the preservation or improvement of working qualities for service and hunting dogs. Artificial selection that was carried out at the present stage of the development of biology and medicine does not allow ignoring the possibility of performing a molecular genetic examination of inherited morphological characteristics, color and diseases fixed in the population. Studies based on the detection of relevant mutations make it possible to determine the degree of risk of the occurrence and development of a genetically determined pathology, becoming of paramount importance in breeding work [1,2]. The use of DNA diagnostic methods will eventually reduce the burden of hereditary pathology both in individual dog breeds and among companion animals in general [3].

The aim of the study is to determine the extent of the spread of genetically determined pathology of the nervous system with an autosomal recessive type of inheritance among dogs of different breeds in the Volgograd region.

Materials and methods of research

A retrospective analysis of the results of 153 genetic studies of dogs, in 22 breeds, for 20 hereditary diseases (Table 1), obtained

in the laboratory of the Center for Veterinary Genetics “Zoogen” (Russia) and Laboratory for Clinical Diagnostics “LABOKLIN” (Germany), for the period from September 2021 to March 2025. The results were obtained from 57 males and 96 females used in breeding.

Results of the research and discussions

The largest number of studies have been performed on degenerative myelopathy (exon 2), which has no breed specificity. Sixty-three dogs (41.17% n=153), twenty-nine males (46.03% n=63) and thirty-four females (53.96% n=63) were tested, in 18 breeds (Table 2).

Sick animals were identified in the number of fourteen dogs (22.22% n=63), four males (28.57% n=14) and ten females (71.42% n=14). Seventeen healthy carriers (26.98% n=63), nine males (52.95% n=17) and eight females (47.05% n=17) were diagnosed. Healthy animals: thirty-two dogs (50.79% n=63), equally males and females. The results of the study, depending on the breed and gender, are presented in chronological order of the tests, in Table 3.

The data presented in the table convincingly show that the pathology is most common in the breeds Fox Terrier, Welsh Corgi Pembroke, Welsh Corgi Cardigan and German Shepherd. What is sufficiently consistent with the existing global statistics [4-6].

Table 1

Number of tested dogs depending on nosology

№	Nosology	Number of animals
1	Degenerative Myelopathy. Exon 2.	63
2	Charcot-Marie-Tooth disease type 4B2	20
3	Neuronal ceroid lipofuscinosis type 4A	17
4	Juvenile Laryngeal Paralysis (JLPP)	9
5	Pug hereditary encephalitis	8
6	Neuroaxonal degeneration of rottweilers	7
7	Leukoencephalomyelopathy of Great Danes and Rottweilers, LEMP R	4
8	Neuroaxonal dystrophy	4
9	Episodic falling of Cavalier King Charles Spaniels	4
10	Late cerebellar ataxia	3
11	Neuronal ceroid lipofuscinosis type 5	2
12	Early progressive malamute polyneuropathy	2
13	Spinocerebellar Ataxia with Myokymia and/or Seizures	2
14	Sensory Neuropathy Border Collie	2
15	Neuronal ceroid lipofuscinosis type 1	1
16	Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	1
17	Neuronal ceroid lipofuscinosis type 6	1
18	Degenerative Myelopathy. Exon 1.	1
19	Neonatal seizure encephalopathy	1
20	Laryngeal paralysis bull terrier	1

Table 2

Number of studies on degenerative myelopathy (exon 2) depending on the breed of dogs

№	Breed	Number of dogs	% ratio
1	Welsh Corgi Pembroke	19	30,15
2	Welsh Corgi Cardigan	7	11,1
3	East European Shepherd	5	7,93
4	American Staffordshire Terrier	4	6,34
5	German shepherd	4	6,34
6	Fox Terrier	4	6,34
7	Cavalier King Charles Spaniel	3	4,76
8	Siberian Husky	3	4,76
9	American bully	2	3,17
10	Australian Shepherd	2	3,17
11	Rottweiler	2	3,17
12	Miniature schnauzer	2	3,17
13	Bichon frize	1	1,6
14	Bernese Mountain Dog	1	1,6
15	Pug	1	1,6
16	Standard poodle	1	1,6
17	Russian Black Terrier	1	1,6
18	Shih Tzu	1	1,6
	Total animals	63	100

Table 3

The results of a study on degenerative myelopathy (exon 2),
depending on the breed and gender of dogs

№	Breed	♂	♀	MM	NM	NN
1	East European Shepherd		+			+
2	Siberian Husky		+			+
3	American Staffordshire Terrier	+			+	
4	Fox Terrier		+	+		
5	Cavalier King Charles Spaniel		+		+	
6	Welsh Corgi Pembroke	+				+
7	Bernese Mountain Dog	+				+
8	Welsh Corgi Pembroke		+			+
9	Pug	+				+
10	Cavalier King Charles Spaniel		+			+
11	German shepherd		+			+
12	Rottweiler	+				+
13	Welsh Corgi Pembroke		+	+		
14	Welsh Corgi Pembroke		+	+		
15	Welsh Corgi Pembroke		+	+		
16	Welsh Corgi Pembroke	+		+		
17	Welsh Corgi Cardigan	+			+	
18	Welsh Corgi Pembroke		+		+	
19	German shepherd		+		+	
20	Cavalier King Charles Spaniel	+				+
21	Welsh Corgi Pembroke		+			+
22	Welsh Corgi Cardigan		+		+	
23	Welsh Corgi Cardigan	+				+
24	Welsh Corgi Cardigan		+			+
25	Welsh Corgi Cardigan		+	+		
26	Welsh Corgi Pembroke	+			+	
27	Welsh Corgi Pembroke	+		+		
28	Standard poodle		+			+
29	Welsh Corgi Pembroke		+	+		
30	Russian Black Terrier		+			+
31	East European Shepherd	+				+
32	German shepherd		+		+	
33	Bichon frize	+				+
34	East European Shepherd	+				+
35	Welsh Corgi Pembroke	+			+	
36	Shih Tzu		+			+
37	East European Shepherd	+			+	
38	Welsh Corgi Pembroke		+	+		
39	German shepherd	+			+	
40	Fox Terrier		+	+		
41	East European Shepherd	+				+
42	Australian Shepherd		+			+
43	Siberian Husky		+			+

End of table 1

№	Breed	♂	♀	MM	NM	NN
44	Welsh Corgi Pembroke		+		+	
45	Welsh Corgi Pembroke	+			+	
46	American bully	+				+
47	American Staffordshire Terrier	+				+
48	American Staffordshire Terrier	+				+
49	Welsh Corgi Cardigan		+		+	
50	Fox Terrier	+		+		
51	American bully	+				+
52	Australian Shepherd		+			+
53	Rottweiler	+				+
54	American Staffordshire Terrier		+			+
55	Welsh Corgi Pembroke		+	+		
56	Welsh Corgi Pembroke	+		+		
57	Siberian Husky		+			+
58	Welsh Corgi Pembroke	+			+	
59	Welsh Corgi Cardigan		+		+	
60	Miniature schnauzer		+			+
61	Miniature schnauzer	+				+
62	Welsh Corgi Pembroke	+			+	
63	Fox Terrier		+	+		

♂ – male; ♀ – female; MM – sick; NM – healthy, carrier; NN – is healthy.

A large number of studies, among breed-specific nosologies, have been conducted in the Miniature Schnauzer breed for Charcot-Marie-Tooth disease, which is one of the most common demyelinating peripheral neuropathies among both humans and dogs of this breed [7-9]. Twenty dogs (13.07% n=153), six males (30% n=20) and fourteen females (70% n=20) were tested. Of all the animals, one sick female (5%) and one female carrier of the mutant allele (5%) were identified, eighteen healthy non-carriers (90%). Neuronal ceroid lipofuscinosis type 4A was studied in seventeen animals (11.11% n=153), in three breeds: American Staffordshire Terrier – 13 (76.47% n=17), American bully – 3 (17.64% n=17) and American Pit Bull Terrier – 1 (5.88% n=17). There were eight males (47.05% n=17) and nine females (52.95% n=17). Healthy carriers were identified in the number of five dogs (29.41% n=17). Nine animals (5.88% n=153) were tested for juvenile laryngeal paralysis / polyneuropathy, in two breeds: Rottweiler – 7 (77.77% n=9) and Russian Black Terrier – 2 (22.22% n=9). There were three males (33.33% n=9) and six females (66.66% n=9). One female carrier (11.11% n=9) of the Rus-

sian Black Terrier breed was identified. Diagnosed nosologies are quite widespread in “their” breeds, with a progressive course and an unfavorable prognosis [10-13]. Hereditary encephalitis of pugs – eight representatives of the breed (5.22% n=153), three males (37.5% n=8) and five females (62.5% n=8) were diagnosed. One sick male (12.5% n=8) and two healthy female carriers (25% n=8) were identified. The results obtained correlate with the data in the European pug population [14]. In the Jack Russell Terrier breed, out of two dogs (1.3% n=153), spinocerebellar ataxia with myocemia and/or seizures was detected in a female (50%), the second animal is a healthy male who does not carry the disease. In the available literature, this nosology is presented as a progressive neurodegenerative disease of young terriers. To objectively assess the extent of the pathology in the region, the number of tests performed is insufficient. The animal was admitted with clinical signs of ataxia and seizures at the age of one year, which generally corresponds to the existing concepts of the disease [15]. Among the dogs tested for diseases: papillon neuroaxonal dystrophy (n=4), episodic fall syndrome (n=4), late cerebellar ataxia

(n=3), Great Dane and Rottweiler leukoencephalomyelopathy (n=4), Rottweiler neuroaxonal dystrophy (n=7), bull terrier laryngeal paralysis (n=1), neuronal ceroid lipofuscinosis type 5 (n=2), neuronal ceroid lipofuscinosis type 6 of Australian Shepherds (n=1), Border Collie sensory neuropathy (n=2), early progressive polyneuropathy of malamutes (n=2), neuronal ceroid lipofuscinosis type 1, dachshunds (n=1), neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (n=1), degenerative myelopathy (exon 1) (n=1), and neonatal encephalopathy with seizures (n=1) were not detected in sick animals or carriers.

Conclusions

In the Volgograd region, genetic research on hereditary diseases is quite widespread. Nosologies associated with individual breeds are mainly diagnosed. Among the diseases of the nervous system with an autosomal recessive type of inheritance, the most common is degenerative myelopathy (exon 2), common to all breeds. In half of the cases, sick and healthy carriers of the mutant allele were identified. A large number of studies, among breed-specific pathologies, were conducted on Charcot-Marie-Tooth disease in the Miniature Schnauzer breed, one sick female and one carrier female were diagnosed. Sick dogs were identified with the diseases hereditary encephalitis of pugs and spinocerebellar ataxia with myokymia. Further, healthy carriers of neuronal ceroid lipofuscinosis type 4A, hereditary pug encephalitis and juvenile laryngeal paralysis were identified in descending order.

References

- O'Neill D.G., Butcher C., Church D.B., Brodbelt D.C., Gough A.G. Miniature Schnauzers under primary veterinary care in the UK in 2013: demography, mortality and disorders. *Canine Genet Epidemiol.* 2019 Feb 15;6:1. DOI: 10.1186/s40575-019-0069-0. PMID: 30783533. PMCID: PMC6376765.
- Gorinsky V.I., Salautin V.V., Pudovkin N.A., Salautina S.E. Prevalence of hereditary pathology in dogs in Volgograd. *Veterinary Medicine.* 2025;2:46-50. DOI: 10.30896/0042-4846.2025.28.2.46-50. EDN: NRPPGZ.
- Cocostirc V., Paștiu A.I., Pusta D.L. An Overview of Canine Inherited Neurological Disorders with Known Causal Variants. *Animals (Basel).* 2023 Nov 18;13(22):3568. DOI: 10.3390/ani13223568. PMID: 38003185. PMCID: PMC10668755.
- Johnson P.J., Miller A.D., Cheetham J., Demeter E.A., Luh W.M., Loftus J.P., Stephan S.L., Dewey C.W., Barry E.F. In vivo detection of microstructural spinal cord lesions in dogs with degenerative myelopathy using diffusion tensor imaging. *J Vet Intern Med.* 2021 Jan;35(1):352-362. DOI: 10.1111/jvim.16014. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33350517. PMCID: PMC7848345.
- Cocostirc V., Paștiu A.I., Doboși A.A., Lucaci F.D., Turcu M.C., Borzan M.M., Pusta D.L. Molecular Surveillance of Canine Degenerative Myelopathy in Breeding Kennels from Romania. *Animals (Basel).* 2023 Apr 19;13(8):1403. DOI: 10.3390/ani13081403. PMID: 37106965. PMCID: PMC10135041.
- Artigas R., Menchaca C., Castro L., Mondino A., Perdomo Y., Bera F., Stagno S., Borca M., Mendez N., Ramirez J., Llambí S. Frequency of superoxide dismutase 1 c.118: G>A mutation associated with canine degenerative myelopathy in German Shepherd dogs from Uruguay and Paraguay. *Vet World.* 2024 Dec;17(12):2992-2997. DOI: 10.14202/vet-world.2024.2992-2997. Epub 2024 Dec 30. PMID: 39897354. PMCID: PMC11784062.
- Granger N., Luján Feliu-Pascual A., Spicer C., Ricketts S., Hitti R., Forman O., Hersheson J., Houlden H. Charcot-Marie-Tooth type 4B2 demyelinating neuropathy in miniature Schnauzer dogs caused by a novel splicing SBF2 (MTMR13) genetic variant: a new spontaneous clinical model. *PeerJ.* 2019 Nov 21;7:e7983. DOI: 10.7717/peerj.7983. PMID: 31772832. PMCID: PMC6875392.
- Farré Mariné A., Granger N., Bertolani C., Mascort Boixeda J., Shelton G.D., Luján Feliu-Pascual A. Long-term outcome of Miniature Schnauzers with genetically confirmed demyelinating polyneuropathy: 12 cases. *J Vet Intern Med.* 2020 Sep;34(5):2005-2011. DOI: 10.1111/jvim.15861. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32738000. PMCID: PMC7517849.
- Stavrou M., Sargiannidou I., Georgiou E., Kagiava A., Kleopa K.A. Emerging Therapies for Charcot-Marie-Tooth Inherited Neuropathies. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 3;22(11):6048. DOI: 10.3390/ijms22116048. PMID: 34205075. PMCID: PMC8199910.
- Mhlanga-Mutangadura T., Bullock G., Cerda-Gonzalez S., Katz M.L. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in a Mixed-Breed Dog with a Splice Site Variant in CLN6. *Genes (Basel).* 2024 May 23;15(6):661. DOI: 10.3390/genes15060661. PMID: 38927597. PMCID: PMC11203140.
- Miguel-Garcés M., Gonçalves R., Quintana R., Álvarez P., Beckmann K.M., Alcoverro E., Moiola M., Ives E.J., Madden M., Gomes S.A., Galban E., Bentley T., Santifort K.M., Vanhaesebrouck A., Briola C., Montoliu P., Ibaseta U., Carreira I. Magnetic resonance imaging pattern recognition of metabolic and neurodegenerative encephalopathies in dogs and cats. *Front Vet Sci.* 2024 Jul 30;11:1390971. DOI: 10.3389/fvets.2024.1390971. PMID: 39139602. PMCID: PMC11319130.
- Rietmann S.J., Loderstedt S., Matiassek K., Kiefer I., Jagannathan V., Leeb T. Intragenic duplication disrupting the reading frame of MFSD8 in Small Swiss Hounds with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Anim Genet.* 2024 Dec;55(6):801-809. DOI: 10.1111/age.13485. Epub 2024 Oct 22. PMID: 39434657.
- Mhlanga-Mutangadura T., Johnson G.S., Schnabel R.D., Taylor J.F., Johnson G.C., Katz M.L., Shelton G.D., Lever T.E., Giuliano E., Granger N., Shomper J., O'Brien D.P. A mutation in the Warburg syndrome gene, RAB3GAP1, causes a similar syndrome with polyneuropathy and neuronal vacuolation in Black Russian Terrier dogs. *Neurobiol Dis.* 2016 Feb;86:75-85. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.11.016. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26607784.
- van Renen J., Kehl A., Buhmann G., Matiassek L.A., Zablotski Y., Fischer A. Allele frequency of a genetic risk variant for necrotizing meningoencephalitis in pug dogs from Europe and association with the clinical phenotype. *Front Vet Sci.* 2024 May 22;11:1407288. DOI: 10.3389/fvets.2024.1407288. PMID: 38840637. PMCID: PMC11150678.
- Vanhaesebrouck A., Van Poucke M., Stee K., Granger N., Ives E., Van Soens I., Cornelis I., Bossens K., Peelman L., Van Ham L., Bhatti S.F.M. Generalized myokymia, or neuromyotonia, or both in dogs with or without spinocerebellar ataxia. *J Vet Intern Med.* 2023 Nov-Dec;37(6):2310-2314. DOI: 10.1111/jvim.16892. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37905444. PMCID: PMC10658559.

CLINICAL CASE

UDC 616.9:57.083.36

**CASES OF FOODBORNE BOTULISM
FROM CANNED INDUSTRIAL PRODUCTS**

**Anarbaeva J.A., Djumagulova A.Sh., Suranbaeva G.S., Abdyaeva B.R.,
Sarkina A.K., Sholpanbai uulu M., Mucanbetkerimova G.M.,
Ysmaiylva B.Y., Toktosunova S.T., Sagyndykova A.M.**

I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, e-mail: gul1967@inbox.ru

The study presents cases of late diagnosis of foodborne botulism in a family in the Naryn region of the Kyrgyz Republic. All patients (7 people) who applied for medical help after consuming the Adjika developed botulism. The intoxication, asthenovegetative, and bulbar syndromes were present in all patients (100%). The most common symptoms were ophthalmoplegia (85.7%) and gastrointestinal symptoms with myoneuropelia (71.5%). Acute respiratory failure developed in patients with severe and extremely severe course (28.5%). In two severe cases (one adult with fatal outcome and one child), doctors failed to diagnose botulism early, leading to delayed administration of anti-botulinum serum and worsened prognosis. These findings emphasize the importance of increased awareness among doctors of all specialties about botulism, especially in cases with characteristic history and symptom complex. The favorable outcome in most patients with moderate forms of botulism, despite late diagnosis, emphasizes the effectiveness of timely detoxification therapy and the use of antiserum, even in advanced stages of the disease. Therefore, the results of this study emphasize the critical role of early identification, thorough epidemiological investigation, and prompt administration of specific antitoxin in determining the prognosis of botulism. This data can serve as a basis for developing regional clinical recommendations and algorithms for the management of botulism cases, especially during group outbreaks.

Keywords: botulism, epidemiology, clinic, hypodiagnostics, anti-botulinum serum, clinical case, outcome

Introduction

Botulism is a rare, but potentially fatal, infectious disease caused by the neurotoxin produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum* bacterium [1, 2]. The disease damages the peripheral nervous system, leading to flaccid paralysis that requires immediate medical attention [3]. Despite advances in intensive care and mechanical ventilation, the mortality rate remains high, particularly in cases where the diagnosis is delayed and specific treatment is not available [4]. According to the World Health Organization (WHO), approximately 1,000 cases of botulism are reported annually worldwide, of which 5-10% are fatal [5].

The clinical presentation of botulism can vary from nonspecific gastrointestinal symptoms to severe neuromuscular complications, making early diagnosis challenging [6]. In recent years, there has been a decrease in the number of cases, but outbreaks related to the consumption of home-canned food continue to be reported [7].

According to the Ministry of Health and the Sanitary and Epidemiological Service of the Kyrgyz Republic, the number of botulism cases varies from year to year. In 2018, there were 93 cases, in 2019 – 46 cases, in 2020 – 68 cases, in 2021 – 81 cases, in 2022 – 41 cases, and in 2023 – 99, in 2024 – 78 cases. These numbers indicate the continued importance

of the botulism problem in the country [8]. A systematic analysis of botulism cases and patient outcomes is crucial for improving timely diagnosis and preventing adverse outcomes.

This article analyzes family cases of foodborne botulism that arose in the Naryn region of the Kyrgyz Republic after consuming an industrially canned product. The clinical and epidemiological features of the disease, the influence of late diagnosis and errors in the initial diagnosis on the course of the disease are considered.

The purpose of the study was to analyze the epidemiological and clinical laboratory manifestations of botulism cases in the family home when using an industrial canned product.

Materials and methods of research

This work is a retrospective study of clinical and laboratory parameters of cases of foodborne botulism in a family home in the Naryn region of the Kyrgyz Republic. The study included 7 patients admitted to the Naryn Regional United Hospital from August 22 to September 4, 2024. The main clinical materials used were patient medical records and laboratory test results.

Results of the research and discussions

Among the observed patients, an extremely severe form of foodborne botulism was detected.

ed in one patient (14.2%), a severe form was also registered in 1 patient (14.2%), and the rest had moderate-severe forms of the disease in 5 (71.6%) (Fig. 1). It should be noted that there was 1 child among the observed patients.

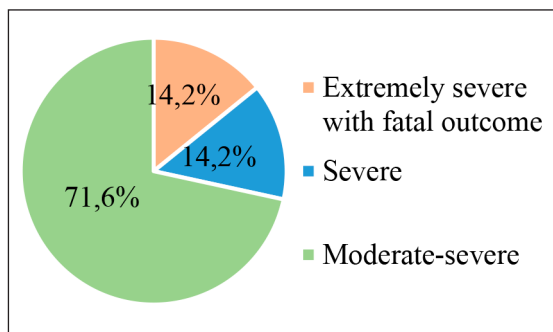


Fig. 1. The severity of botulism in the family hearth

It was found out from the epidemiological history that all the patients who applied (all family members) fell ill with botulism after consuming the Adjika product purchased in one of the supermarkets in the region.

In all patients, the main clinical symptoms were the following syndromes: intoxication, asthenovegetative and bulbar syndromes – 100%. Gastrointestinal symptoms and myoneuroplegia were found in 71.50% of cases. Ophthalmoplegic syndrome was noted in 85.70% of patients. Acute respiratory failure was registered in patients with severe and extremely severe forms -28.50% (Fig.2).

Below are two clinical cases of food-borne botulism, one in an elderly patient that ended in death and another in a child, with a severe course due to very late diagnosis of the disease and late management of anti-botulinum serum.

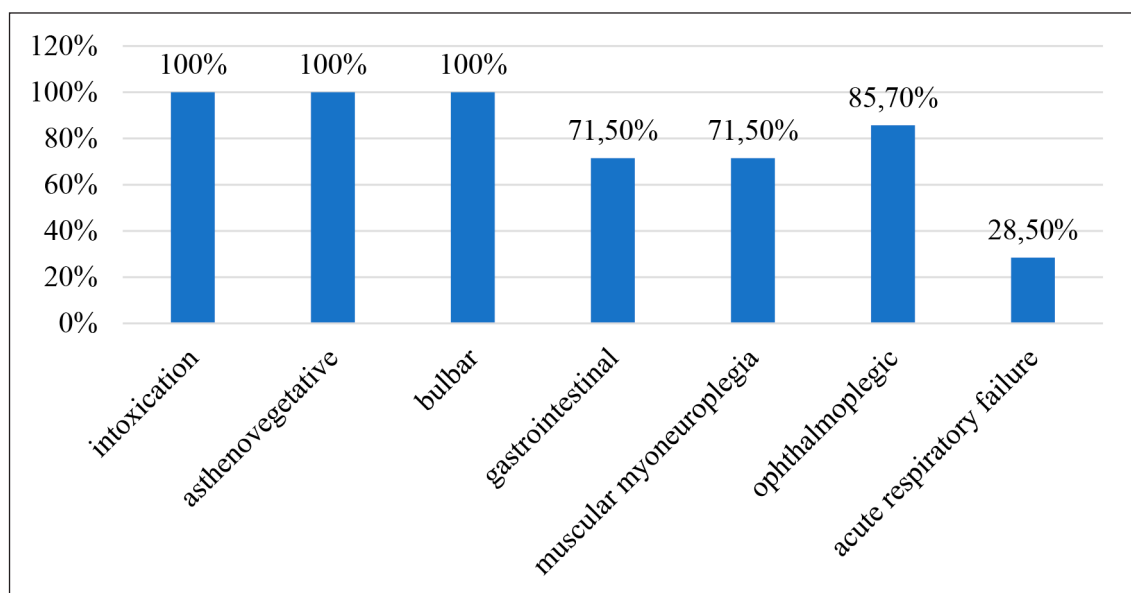


Fig 2. Clinical characteristics of botulism in the family home

The clinical example №1

Patient S.T., born in 1957, was in the Naryn Regional United Hospital (NRUH) from 08/22/2024 to 08/25/2024 with a clinical diagnosis of Botulism. Acute respiratory failure of the 3rd degree. Acute cardiovascular insufficiency. Hypertension of the 3rd degree, very high risk.

The patient was admitted on 08/22/2024 at 3.15 p.m. by ambulance with complaints of speech disorders, headache, pain when swallowing, and ptosis on both sides.

It was found out from the anamnesis of the disease that the man became acutely ill (08/21/24) when the patient had general weakness, pain when swallowing, and speech disorders.

Objectively, upon admission, the condition was assessed as severe. Body temperature is 36C. The skin is clean, there is no cyanosis. Eyes with no special features, hearing and smell without special features. The sensitivity of the skin is not impaired. Respiratory rate - 18 per minute. The pulse is 78 per minute. Blood pressure is 140/40 mmHg. Nervous system:

consciousness is clear, the eye slits are the same, the pupils are rounded, the eyeballs move in full, the face is symmetrical. Notes dizziness. Swallowing is impaired. Tongue sticking out along the midline. Reflexes D=C. Muscle tone and strength are unchanged. Sensitivity is preserved. The functions of the pelvic organs are preserved. Meningeal symptoms are negative. The memory is saved. Dysarthria. The gait is not broken. Red dermographism. He is stable in the Romberg pose. Local status: semi-ptosis on both sides, dysphagia, pupils D=C, double vision, swallowing reflex decreased.

The neurologist diagnosed acute ischemic stroke. A medulla oblongata infarction? Bulbar syndrome? Exclude myasthenia gravis. And was he hospitalized in the Department of angioedema with a diagnosis of Ischemic stroke, bulbar syndrome?

08/23/2024, a second telephone consultation was conducted and a clinical diagnosis was made: Myasthenia gravis, generalized form. The patient's general condition progressively worsened. And on 08/25/24, a consultation was held with an infectious disease specialist, a neurologist, and an intensive care specialist. It was only during the consultation that it was found out, according to the patient's wife, that on 08/21/24, all family members consisting of 7 people consumed canned food "Adjika" bought at the supermarket during lunch. It was also found out that the same symptoms noted above were observed in the son, who left for Bishkek and was hospitalized at the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital (RCIDH). Was my son clinically diagnosed with Botulism with damage to the cranial nerves at the RCIDH? And he was transferred to the intensive care unit.

08/23/2024, patient S.T. was transferred to the intensive care unit. He was conscious, but he was barely accessible to contact, and he answered questions indistinctly. Ophthalmoplegic symptoms and aphagia persisted. Respiratory rate is 23-24 per minute, pulse is 102-106 per minute, blood pressure is 177/109 mmHg. Laboratory data: hemogram without features, the results of biochemical analyses were within the normal range, coagulogram without pathology. Computed tomography of the brain dated 08/22/2024. Conclusion: no structural changes in the brain substance were detected. There are subdural hygromes on the convexal surface of the frontal and parietal lobes on both sides. The kimmerli anomaly is on both sides. The patient's electrocardiogram was without any special features.

The anti-botulinum serum (one therapeutic dose) was administered only on 08/25/2024 at 16 o'clock, on the 4th day of the patient's admission to the hospital and on the 5th day of the illness after the late verification of the clinical diagnosis (Botulism. Acute respiratory failure of the 3rd degree. Acute cardiovascular insufficiency).

Despite the fact that they administered anti-botulinum serum (one therapeutic dose), patient S.T. was diagnosed with biological death on 08/25/2024 at 19.20 hours.

The clinical example №2

Patient K.A., born in 2012, received inpatient treatment from 08/23/2024 to 09/04/2024 at the hospital in the infectious diseases department. Upon admission to the hospital, there were the following complaints: cough, weakness, fever. From the anamnesis of the disease: the disease began acutely with a cough, an increase in body temperature. Due to the deterioration of his condition, he was hospitalized in the NRUB infection department. It was found out from the epidemiological history that the child got sick after eating the Adjika product along with the rest of the family.

Objectively: the general condition is of moderate severity. Consciousness is inhibited. The position is forced (it is not described what is the reason), discharge from the nose on the right and left. Breathing above the lungs is hard. The breathing rate per minute, rhythm and type of breathing were not determined. There is no cyanosis. Heart rate – there is no record. The heart tones are preserved. Blood pressure is -100/80 mmHg. The mucous membranes of the oral cavity are pale, the tongue is coated. The abdomen is of normal size, the liver size is normal. The stool is regular. Urination is free. Neuropsychological system: Clear consciousness, neurological status- perceives well, the eye slits are the same, the pupils are rounded, the eye movement is in full, the face is symmetrical, there is no dizziness, swallowing is preserved, the tongue protrudes along the midline, superficial and deep reflexes are without features. Sensitivity is preserved, meningeal symptoms are negative. He is unstable in the Romberg pose. Local status: weakness, vomiting, cough.

Based on complaints and objective data, a preliminary diagnosis was made of "Enterovirus infection, severe course. Neurotoxicosis".

The results of a general urinalysis from 08/24/2024 were within the normal range. The hemogram from 08/23/2024 showed leukocytosis (leukocytes $25.2 \cdot 10^9/L$), the re-

maintaining indicators were without pathological changes. Blood calcium – 2.67 mmol/L; sugar – 3.74 mmol/L; Liver tests: total bilirubin – 9.9 mmol/L; direct bilirubin – 3.84 mmol/L; ALT – 11.2 units/L; AST – 19.3 units/L; amylase – 48.7 units/L; creatinine – 47.9 mmol/L; urea – 7.98 mmol/L; thymol sample – 1.17 units; sodium – 137.1 mmol/L; total protein – 69.9 g/L; procalcitonin – 0.1 ng/ml.

08/25/2024, at 13:10 p.m., the child's general condition deteriorates dramatically and is examined by an infectious disease specialist, pediatrician, pediatric neurologist, and pediatric intensive care specialist. As a result of the consultation, the main clinical diagnosis was not verified. However, due to the severity of the condition, the child is transferred to the intensive care unit.

The child's condition is assessed as severe due to symptoms of intoxication. The mind is inhibited. He is reluctant to make contact. Hemodynamics is stable. Severe symptoms of intoxication and general weakness persist. He drinks poorly, and his appetite is reduced. The skin and visible mucous membranes are normally colored. The pharynx is vividly hyperemic, the tonsils are enlarged, covered with a purulent coating. The tongue is moist, covered with a white coating. Difficulty swallowing is noted, and the eyes are slightly sunken. Breathing is hard in the lungs, there is no wheezing. The heart tones are clear and rhythmic. The belly is soft. Stools and diuresis are regular.

08/25/2024 (15:00), the patient's condition was severe, her temperature was 36.7, and her blood oxygen concentration was 86%. Severe weakness and swallowing disorders persist. Shortness of breath and weakness. There is no respiratory failure. Hemodynamics is stable. He drinks the liquid badly. The skin and visible mucous membranes are normally colored. The eyes are slightly sunken. The pharynx is vividly hyperemic, the tonsils are enlarged, covered with a purulent coating. Lips are dry. The tongue is covered with a white coating. Breathing is hard, there is no wheezing. Heart tones without features. Detoxification, antibacterial and infusion therapy were included in the treatment.

08/25/2024 (18:00) symptoms of intoxication persist, body temperature is 36.7, pulse is 98 beats per minute, oxygen concentration in the blood is 96%. The neurological symptoms are the same. Biotonics is difficult. There is no respiratory failure. He drinks the liquid with difficulty. The objective status remains the same. There is no stool, urinate on your own.

08/25/2024 (21:00) at the time of the examination in the evening, the general condition did not deteriorate. Hemodynamics is stable. Conscious, sleeping a physiological sleep. Breathing is not difficult. Appetite is reduced. Body temperature is 36.7, pulse is 101 beats per minute, oxygen concentration in the blood is 97%. The other parameters of the objective status are the same.

08/26/2024 (09:30) in the morning, a second consultation was held with the participation of a pediatric infectious diseases specialist, a pediatrician, a pediatric neurologist, and a pediatric intensive care unit, and the final clinical diagnosis was made: Botulism. Severe form. And an anti-botulinum serum of type A. At 17:00, type B and E serum was administered (1.8 ml i/m). Ciprofloxacin 100 ml IV x2 times a day, neuromidin 1.5%-1.0 i/m, mixers – 4 ml i/m are additionally prescribed for treatment. At 08/29/24, it was decided to re-administer the anti-botulinum serum.

08/31/2024, a positive trend was noted in the child's general condition. Patient started walking with the help of the support of the medical staff, but she quickly got tired. Feeding remained through the probe. The eyelids were lifting. The stool is normal and the diuresis is regular.

09/02/2024 due to the positive dynamics and stable general condition, the child was transferred from the intensive care unit to the infectious diseases department.

09/03/2024 (08:00) in the morning after the third doctors' consultation, the child was discharged home in satisfactory condition with a final clinical diagnosis: Food-borne botulism, severe form. Acute pharyngotonsillitis. Candidiasis of the pharynx and oral cavity. Bilateral ethmoiditis. A cyst of the maxillary sinus on the left.

The remaining 5 patients from this family had a moderate-severe form of botulism, despite the late diagnosis and administration of anti-botulinum serum. All these patients were discharged from the hospital in a satisfactory condition.

Conclusions

A clinical and epidemiological study of cases of foodborne botulism in one family affected by the consumption of the industrial product "Adjika" revealed the characteristic features of the course, diagnosis and outcomes of the disease.

1. In all cases, the source of botulinum intoxication was the same industrial product, which underlines the urgency of strict food quality control at all stages of production and sale.

2. Intoxication, asthenovegetative and bulbar syndromes dominated in all patients (100%). The most common manifestations were ophthalmoplegic syndrome (85.7%) and gastrointestinal symptoms with myoneuroplegia (71.5%). Acute respiratory failure developed in patients with severe and extremely severe course (28.5%).

3. In both severe clinical cases (in an adult patient with a fatal outcome and in a child), the diagnosis of botulism was established late, which led to untimely administration of anti-botulinum serum and a worsening of the prognosis. Initially, erroneous diagnoses were made (ischemic stroke, myasthenia gravis, enterovirus infection), which demonstrates the need to increase the alertness of doctors of all specialties regarding botulism in the presence of a characteristic history and symptom complex.

4. Death was recorded in one elderly patient (14.2%), which is associated with late diagnosis and administration of serum on the 5th day of the disease. The child with severe form recovered after combination therapy, including administration of multivalent anti-botulinum serum and intensive infusion, antibacterial therapy.

5. Laboratory tests were not fully performed for all patients, as this region is located in the highlands very far from the central part of the region, and therefore many tests were unavailable.

6. The positive outcome in the majority of patients with moderate-severe forms, despite the late diagnosis, underlines the effectiveness of timely detoxification therapy and the use of serum even in the late stages of the disease.

Thus, the results of the study confirm the critical role of early diagnosis, detailed epidemiological history and immediate administration of a specific serum in the prognosis of botulism. The data obtained can serve as a basis for the development of regional clinical protocols and algorithms for the management of botulism patients, especially in case of group outbreaks.

References

1. Ogoshkova N.V., Lyubimtseva O.A. and Kuzmenkina K.S. Food botulism: a clinical case. *Infectious diseases: News. Opinions. Training*. 2024;13;3(50):129-135. DOI: 10.33029/2305-3496-2024-13-3-129-135.
2. Salieva S.T., Zholdoshev S.T. Clinical characteristics of foodborne botulism in the southern region of the Kyrgyz Republic. *Infection and immunity*. 2020;10;3:581-586. DOI: 10.15789/2220-7619-CCO-1209.
3. Rao A.K., Sobel J., Chatham-Stephens K., Luquez C. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of botulism. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1-30. [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/rr7002a1.htm> (date of access: 15.02.2025).
4. Costa A.M., Silva J.M., Belém F., Silva L.P., Ascensao M., Evangelista C. Foodborne botulism: a case report. *Porto Biomed. J*. 2021;6;1:e115. DOI: 10.1097/j.pbj.0000000000000115.
5. World Health Organization. Botulism. Published: February 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism> (date of access: 25.01.2025).
6. Nikiforov V.V., Tomilin Yu.N., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burov S.V. Difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. *Archive of Internal Medicine*. 2019;4:253-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.
7. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G., Kimirilov A.A. Difficulties of differential diagnosis of botulism. *Attending physician*. 2020;1:47-51. DOI: 10.26295/OS.2019.70.74.010.
8. National Statistical Committee. Health statistics: Indicators for botulism. [Electronic resource]. URL: <https://stat.gov.kg/ru/statistics/zdravoohranenie/> (date of access: 25.02.2024).

ARTICLE

UDC 616.36-002:616.98

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ACUTE VIRAL HEPATITIS E AND A IN ADULTS IN THE SOUTHERN REGION OF THE KYRGYZ REPUBLIC**Tashov K.E.***Osh clinical hospital, Osh, e-mail: gul1967@inbox.ru*

The paper presents a comparative analysis of clinical and laboratory features of acute viral hepatitis E (AVHE) and A (AVHA) in adults. A retrospective study was conducted on 134 patients diagnosed with AVHE and 126 with AVHA who were hospitalized in the infectious disease departments of the Osh Regional United Clinical Hospital, Jalal-Abad Regional Clinical Hospital, and Batken Regional Clinical Hospital in the southern regions of the Kyrgyz Republic. A comparative analysis of clinical and laboratory features revealed significant differences between AVHE and AVHA in adult patients. AVHE mainly affected older age groups and was characterized by a more severe course, prolonged prodromal phase, high incidence of severe jaundice, and more pronounced cholestasis compared with AVHA. Male patients were more likely to be affected by AVHE. The results of laboratory tests in patients with AVHE also indicated more severe liver dysfunction, as shown by higher levels of bilirubin, alanine transaminase, and alkaline phosphatase, and a decrease in albumin concentration. These findings were in contrast to those observed in acute viral hepatitis A. Thus, the results emphasize the need for increased clinical vigilance against hepatitis E in endemic areas and optimization of diagnostic approaches, particularly among adult patients.

Keywords: viral hepatitis E, viral hepatitis A, clinic, bilirubin, albumin, outcome**Introduction**

Acute viral hepatitis continues to be one of the urgent global health problems, especially in endemic regions with limited access to safe drinking water and adequate sanitation. Among enteric viral infections, hepatitis A virus (HAV) and hepatitis E virus (HEV) are the main causative agents of acute liver damage, having similar clinical manifestations, but differing in epidemiology and pathogenesis [1, 2].

Hepatitis E virus infection, previously considered to be characteristic only of endemic territories, is now recognized as widespread worldwide and capable of causing severe clinical forms, especially among pregnant women and people with immunodeficiency [3]. The hepatitis A virus, on the contrary, is traditionally associated with a benign course of the disease in children and young adults in regions with unsatisfactory sanitary conditions [4, 5, 6].

Currently, HEV is divided into eight genotypes. Genotypes 1 and 2 infect exclusively humans, while genotypes 3, 4, and 7 can infect both humans and animals. And genotypes 5, 6, and 8 are limited to infecting animals. People with weakened immune systems may also develop chronic hepatitis and extrahepatic manifestations, including neurological disorders [7].

The results of epidemiological surveillance in the southern regions of the Kyrgyz Republic revealed changes in the age structure of morbidity and severity of acute viral hepatitis E and A, which requires a detailed comparative

analysis of their clinical and laboratory characteristics. This is important for improving diagnostic accuracy and optimizing patient management tactics [8].

The present study is aimed at a comparative assessment of the clinical manifestations and laboratory parameters of acute viral hepatitis E and acute viral hepatitis A among adult patients hospitalized in infectious diseases hospitals in the southern region of Kyrgyzstan. Identifying key differences and similarities between the two forms of infection will improve diagnosis, prognosis, and treatment tactics in endemic areas.

The aim of the study is to present the clinical and laboratory manifestations of acute viral hepatitis E in a comparative aspect with viral hepatitis A among adult patients.

Materials and methods of research

In this retrospective study, we analyzed data from adult patients with acute viral hepatitis E (AVHE) (n=134) and acute viral hepatitis A (AVHA) (n=126) who were hospitalized in the infectious diseases departments of the Osh Regional United Clinical Hospital, Jalal-Abad Regional Clinical Hospital, and Batken Regional Clinical Hospital in the southern regions of the Kyrgyz Republic.

The study period covered the years 2006 to 2025 as part of a sentinel epidemiological surveillance program for acute viral hepatitis, conducted in collaboration with the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), during

the seasonal increase in acute viral hepatitis cases in the endemic areas of the country.

The study also used materials from serological studies that were conducted as part of a research project titled “Creating test systems for the serological diagnosis of hepatitis E and testing their diagnostic effectiveness on clinical material from endemic and non-endemic regions”. The project was conducted in Russia, Belarus and the Kyrgyz Republic between 2015 and 2020.

The etiological diagnosis of acute respiratory virus infection was made based on the serological detection of antibodies to HEV IgM and HEV IgG using test systems produced by Xantai-Hepe (China) and local manufacturers by ELISA. To confirm the diagnosis in patients with positive results for anti-HEV IgM, HEV RNA was also determined using primers developed by the CDC. HAV diagnosis was established based on detection of anti-HAV IgM antibodies using Vector-Best test systems (Russia). Patients with markers for hepatitis A, B, C or D were excluded from the AVHE group.

The clinical characteristics included an analysis of medical documentation with the identification of demographic data, symptoms of the disease and features of the course in the pre-jaundice and jaundice periods. The severity of the disease was classified into mild, moderate and severe forms.

Laboratory tests also determined the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total and direct bili-

rubin, thymol test results, prothrombin index, total protein, albumin, cholesterol levels and alkaline phosphatase activity.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corporation, USA) and Epi Info 6 (CDC, USA). The data were presented as averages and standard errors of the mean ($M \pm m$) with 95% confidence intervals (CI) calculated. The Student's criterion was used to compare the groups; the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Correlation analysis was performed using the Pearson method.

The ethical approval of the study was obtained in accordance with national requirements for conducting research with human participation.

Results of the research and discussions

People aged 18 to 19 years (52.4%) were highly susceptible to AVHA disease (Figure 1). It is important to note that in most cases, patients in the age group of 30-39 years were ill with AVHE. And these data confirm that the main role in maintaining the epidemiological potential of this form of viral hepatitis belongs to patients of this group of patients. It should also be noted that cases of AVHE, unlike AVHA, have also been reported in patients over the age of 50. The sexual structure of AVHE was dominated by male patients, accounting for 65,6%, and among women it was observed in 34,4% of cases. We did not observe any special differences in the proportion of men and women with AVHA.

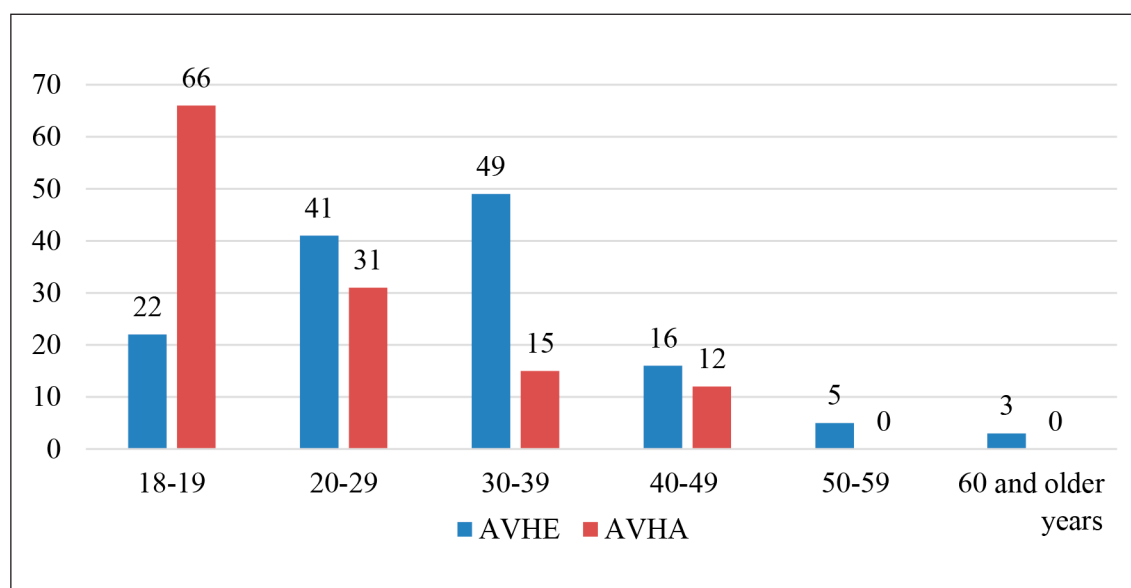


Fig. 1. Age structure of patients with AVHE and AVHA (abs.)

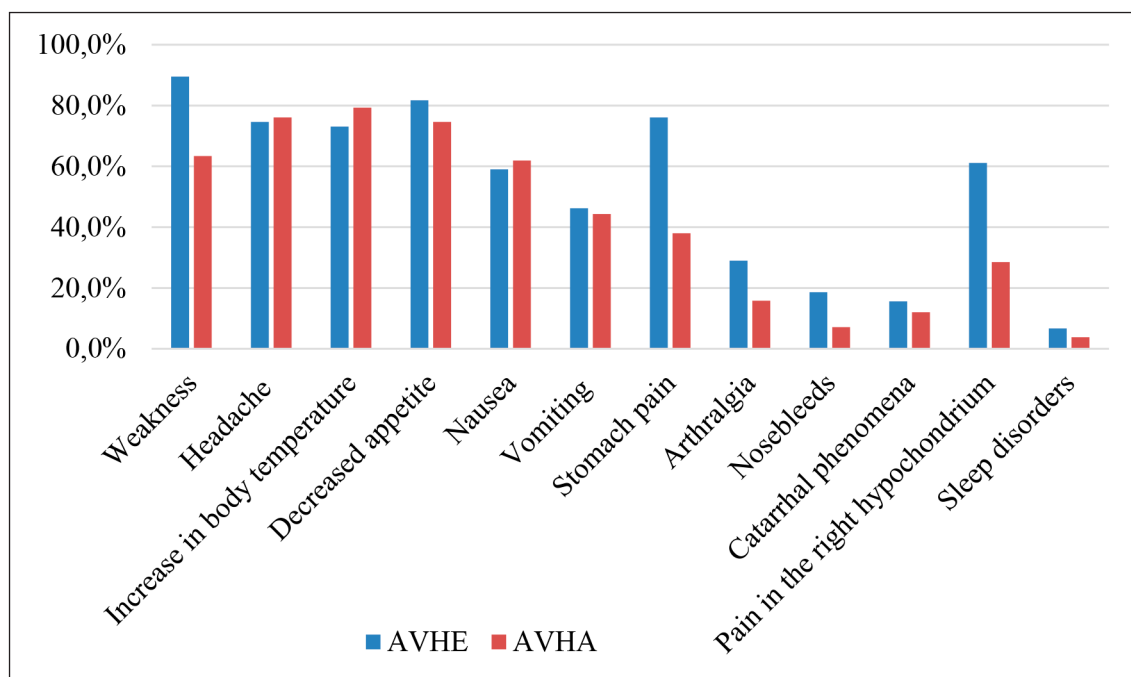


Fig. 2. Comparative characteristics of clinical symptoms in the pre-jaundice period in AVHE and AVHA

In acute viral hepatitis E, the moderate form was diagnosed in 106 patients (79,0%), the severe form in 28 (21,0%) patients, and the mild forms in the observed patients were not registered. In the group of patients with acute viral hepatitis A, the moderate form was diagnosed in 90 patients (71,5%), the severe form in 17 (13,5%) and the mild forms were diagnosed in 19 patients (15,0%).

The duration of the pre-jaundice period in acute viral hepatitis E was $7,9 \pm 0,3$ days, and in acute viral hepatitis A – $5,3 \pm 0,2$ days ($7,9 \pm 0,2$; $5,3 \pm 0,2$; $P > 0,001$). In the group of patients with acute viral hepatitis E, acute onset of the disease was registered in 76,0% of patients, and in 24,0% – subacute onset, and in the group of patients with acute viral hepatitis A, acute onset of the disease was registered in 87,0% of patients, and in the remaining patients, 13,0% – subacute onset. In both acute and subacute cases of both forms of viral hepatitis, clinical signs of viral hepatitis were already detected in the pre-jaundice period.

It follows from the data in Figure 2 that the main symptoms of AVHE in the initial or pre-jaundice period were the same symptoms that were observed in patients with AVHA. However, the presented comparative assessment of the frequency of the main clinical symptoms in the pre-jaundice period in patients with AVHE and AVHA showed that patients with

AVHE were significantly more likely to experience symptoms such as weakness, stomach pain and right hypochondrium pain, arthralgia, and nosebleeds compared with patients with AVHA. At the same time, there was no significant difference in other symptoms between AVHE and AVHA in the pre-jaundice period. At the end of the pre-jaundice period, acholia and discoloration of urine were noted in all patients.

Table 1 shows data on a comparative assessment of the duration of pre-jaundice clinical manifestations in AVHE and AVHA. The table data in the pre-jaundice period indicate a significant increase in the duration of symptoms of weakness ($p < 0,01$) and stomach pain ($p < 0,05$) in patients with AVHE compared with AVHA, which indicates a more pronounced prodromal course of hepatitis E. At the same time, there were no significant differences in the duration of other clinical symptoms in AVHE and AVHA. The duration of the pre-jaundice period in acute viral hepatitis E was significantly longer and amounted to $7,9 \pm 0,3$ days compared with acute viral hepatitis A – $5,3 \pm 0,2$ days ($P < 0,001$).

With the onset of the jaundice period, there was a significant increase in dyspeptic phenomena and intoxication symptoms in the group of patients with acute viral hepatitis E and in the group of patients with acute viral hepatitis A, the intensity of symptoms decreased (Fig. 3).

Table 1

Duration of clinical symptoms in the pre-jaundice period with AVHE and AVHA (in days)

Clinical symptoms	AVHE (n=134)		AVHA (n=126)		P
	M±m	95% CI	M±m	95% CI	
Increase in body temperature	2,8±1,2	0,4-5,2	2,5±1,1	2,3-4,7	P>0,05
Headache	3,5±1,3	0,9-6,1	2,8±0,9	1,0-4,6	P>0,05
Weakness	6,4±1,4	3,6-9,2	2,3±0,8	0,7-3,9	P<0,01
Decreased appetite	4,6±1,5	1,6-7,6	3,4±0,8	1,8-5,0	P>0,05
Nausea	3,5±1,3	0,9-6,1	3,2±1,1	1,0-5,4	P>0,05
Vomiting	2,5±0,7	0,9-3,9	2,1±0,8	0,5-3,7	P>0,05
Stomach pain	6,1±1,2	3,7-8,5	2,0±0,7	0,6-3,4	P<0,05
Catarrhal phenomenon	2,8±1,2	0,4-5,2	3,7±1,4	0,9-6,5	P>0,05
Arthralgia	4,5±1,8	0,9-8,1	2,5±0,6	1,3-3,7	P>0,05
Nosebleeds	2,5±0,9	0,7-4,3	1,3±0,5	0,3-2,3	P>0,05
Pain in the right hypochondrium	5,2±1,0	3,2-7,2	3,5±0,2	3,1-3,9	P>0,05
Sleep disorders	1,2±0,3	0,6-1,8	1,3±0,2	0,9-1,7	P>0,05

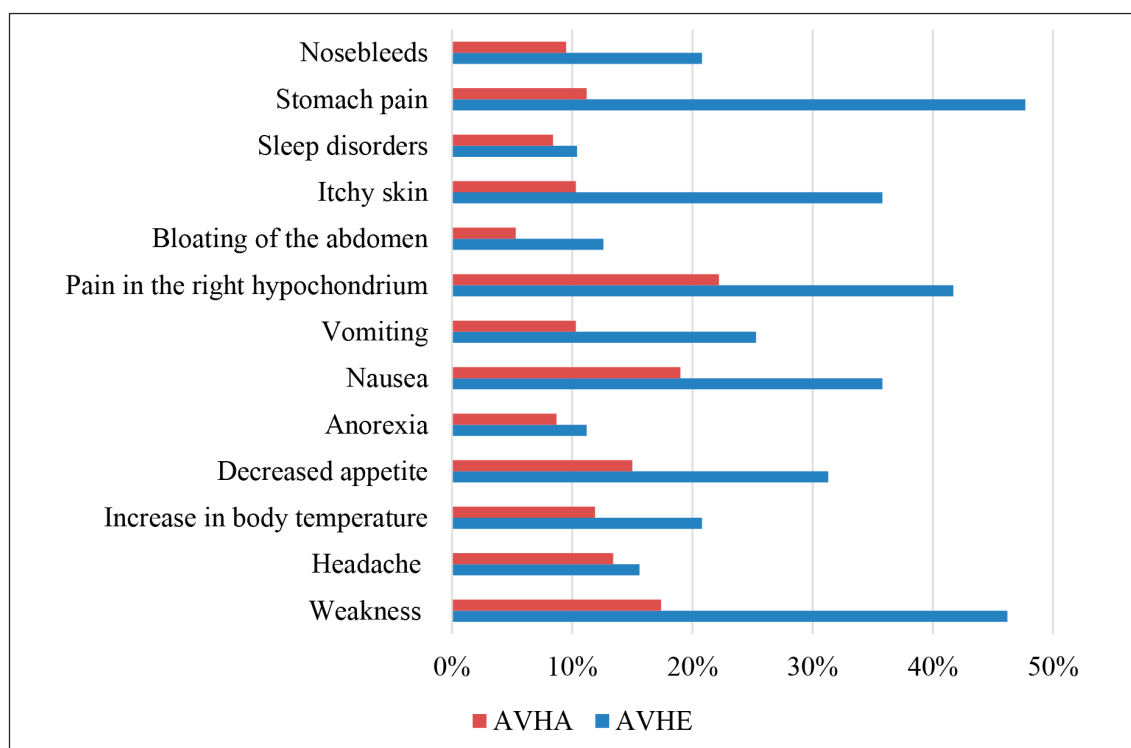


Fig.3. Comparative characteristics of clinical symptoms in the jaundice period in AVHE and AVHA

It was found that headache, anorexia and sleep disorders were observed with the same frequency in both groups ($p>0,05$). However, symptoms such as itching of the skin and dyspeptic manifestations were significantly more common in patients with AVHE ($p<0,05$). It should also be noted that patients with AVHE

in the jaundice period were significantly more likely to have the following symptoms: weakness, pain in the right hypochondrium, nosebleeds and bloating compared with the AVHA group. These data highlight the features of the course of the jaundice period in various etiological forms of enteric viral hepatitis.

Table 2

Duration of symptoms of the jaundice period in AVHE and AVHA (in days)

Clinical symptoms	AVHE (n=134)		AVHA (n=126)		P
	M±m	95% CI	M±m	95% CI	
Increase in body temperature	3,8±1,5	0,8-6,8	2,5±1,2	0,1-4,9	P > 0,05
Headache	4,1±1,7	0,7-7,5	3,2±1,1	1,0-5,4	P > 0,05
Weakness	8,1±1,5	5,1-11,1	2,1±0,3	1,5-2,7	P < 0,001
Anorexia	2,4±0,2	2,0-2,8	1,7±0,1	1,5-1,9	P < 0,05
Decreased appetite	4,7±1,3	2,1-7,3	1,8±0,2	1,4-2,2	P > 0,05
Nausea	5,1± 0,8	3,5-6,7	2,0±0,5	1,0-3,0	P < 0,05
Vomiting	5,3±0,5	4,3-7,3	2,1±0,2	1,7-2,5	P < 0,05
Stomach pain	9,3±2,3	4,7-13,9	3,5±1,0	1,5-5,5	P < 0,05
Bloating of the abdomen	4,6±0,8	3,0-6,2	2,4±0,3	1,8-3,0	P < 0,05
Itchy skin	7,2± 1,6	4,0-10,4	3,1±1,2	0,7-5,5	P < 0,05
Sleep disorders	3,0±0,5	2,0-4,0	2,1±0,4	1,3-2,9	P > 0,05
Pain in the right hypochondrium	7,3±2,1	3,1-11,5	3,1±0,4	2,3-3,9	P < 0,05
Joint pain	4,3±1,2	1,9-6,7	2,0± 0,1	1,8-2,2	P < 0,05

A comparative characteristic of the duration of the clinical manifestations of the jaundice period in AVHE and AVHA is shown in table 2. The data obtained indicate that there are some significant differences in the duration of clinical symptoms during this period. Statistically significant prolongation of symptoms, including weakness ($p < 0,001$), anorexia ($p < 0,05$), nausea ($p < 0,05$), vomiting ($p < 0,05$), stomach pain ($p < 0,05$), pruritus ($p < 0,05$) and pain in the right hypochondrium ($p < 0,05$), was noted in patients with AVHE, which indicates a more severe clinical course of the jaundice period of this variant of hepatitis.

The severity of jaundice in patients with AVHE was mild in 15 (11,2%), moderate in 91 (67,8%) and significantly more pronounced in 28 (21,0%) compared with AVHA (15,2±3,8 and 7,4±1,3; $P < 0,05$). In contrast to AVHA, 11,0% of patients with AVHE had a cholestatic form of the disease with a prolonged progressive course with a further transition to a chronic form. This form of the disease was mainly found among 68,5% of male patients.

Liver enlargement in acute viral hepatitis non-A -non -E was registered in 91%, and in acute viral hepatitis A – 89,6%. The liver was painful on palpation in both cases of hepatitis. It should be noted that splenomegaly was twice as common in patients with AVHE (20,8%) as in patients with AVHA (9,5%).

Table 3 presents data from laboratory monitoring of patients with AVHE and AVHA. In

AVHE, higher activity values of ALT ($p < 0,05$), total bilirubin ($p < 0,001$) and direct bilirubin ($p < 0,01$), thymol test ($p < 0,05$), and alkaline phosphatase ($p < 0,01$) were noted. At the same time, the albumin level is statistically significantly lower in AVHE ($p < 0,05$), which may indicate a more pronounced violation of synthetic liver function. The differences in other biochemical parameters were statistically insignificant ($p > 0,05$).

It is interesting to note that 4 pregnant women were among those with AVHE. However, the disease was moderate in all cases and there were no complications. After further follow-up, pregnancies and childbirth proceeded smoothly as well. The average length of stay in the hospital for acute viral E was 16,3±7,4 days, while for acute viral hepatitis A it was 11,6±4,7 days (16,3±7,4; 14,6±6,94; $P > 0,05$).

The study also analyzed correlations between the level of total bilirubin and biochemical markers (alkaline phosphatase, albumin) in patients with severe acute viral hepatitis E and acute viral hepatitis A.

Figure 4 shows a strong positive correlation between the level of total bilirubin and the activity of alkaline phosphatase in patients with severe AVHE (correlation coefficient $r = 0,81$; $n = 28$). This indicates a pronounced relationship between an increase in cholestatic syndrome and an increase in bilirubinemia in this type of viral liver damage.

Table 3

Comparative characteristics of the results of biochemical blood tests
in patients with AVHE and AVHA

Laboratory parameters	AVHE (n=134)		AVHA (n=126)		P
	M±m	95% CI	M±m	95% CI	
ALT (un/l)	12,3±0,2	11,9-12,7	11,2±0,3	10,6-11,8	P < 0,05
AST (un/l)	10,8±0,2	10,4-11,2	10,3±0,2	9,9-10,7	P > 0,05
Total bilirubin, (mcmol/l)	145,0±6,3	132,4-157,6	98,0±5,2	87,6-108,4	P < 0,001
Direct bilirubin (mcmol /l)	94,0±4,5	85,0-103,0	67,0±4,0	59,0-75,0	P < 0,01
Indirect bilirubin (mcmol /l)	51,0±7,8	35,4-66,6	31,0±6,8	17,4-44,6	P > 0,05
Thymol sample (un.)	14,5±1,8	10,9-18,1	9,1±0,6	7,9-10,3	P < 0,05
Prothrombin index (%)	66,0 ±5,3	55,4-76,6	78,3±6,4	65,5-91,1	P > 0,05
Total protein (g/l)	72,3±5,6	61,1-83,5	69,5±6,2	57,1-81,9	P > 0,05
Albumin (%)	41,5±3,0	35,5-47,5	52,5±4,6	43,3-61,7	P < 0,05
Cholesterol (mcmol /l)	4,8 ±0,2	4,4-5,2	5,1 ±0,3	4,5-5,7	P > 0,05
Alkaline phosphatase (un/l)	156,0±9,7	136,6-175,4	110,0±5,3	99,4-120,6	P < 0,01

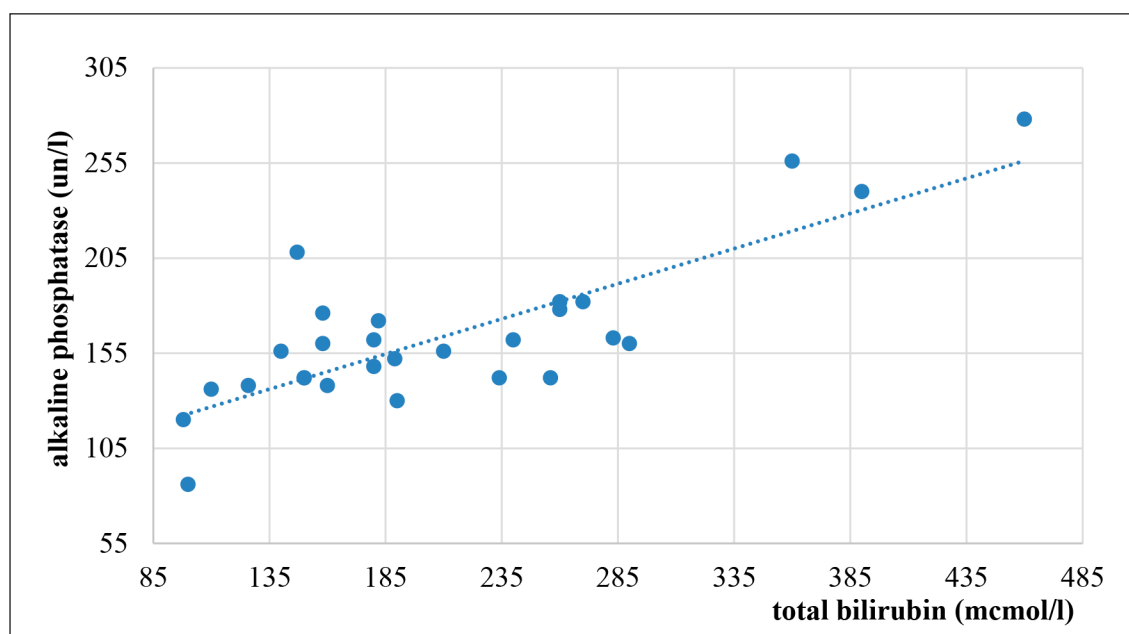


Fig. 4. Correlation between total bilirubin and alkaline phosphatase
in severe AVHE, $r=0,81$ ($n=28$)

Figure 5 shows a moderately negative correlation between the levels of total bilirubin and albumin concentrations in severe AVHE ($r = -0,36$, $n = 28$). These findings may indicate a deterioration in synthetic liver function due to the presence of a bilirubin-induced syndrome.

Figure 6 shows an extremely weak negative correlation between the level of total bilirubin and the activity of alkaline phosphatase

in patients with severe AVHA ($r = -0,08$; $n = 17$), which probably reflects the distinctive pathophysiological mechanisms of liver damage in this form of infection.

Figure 7 shows a weak negative correlation between the level of total bilirubin and albumin concentration in severe AVHA ($r = -0,33$; $n = 17$), which may also indicate a slight decrease in synthetic liver function against the background of bilirubinemia in this nosology.

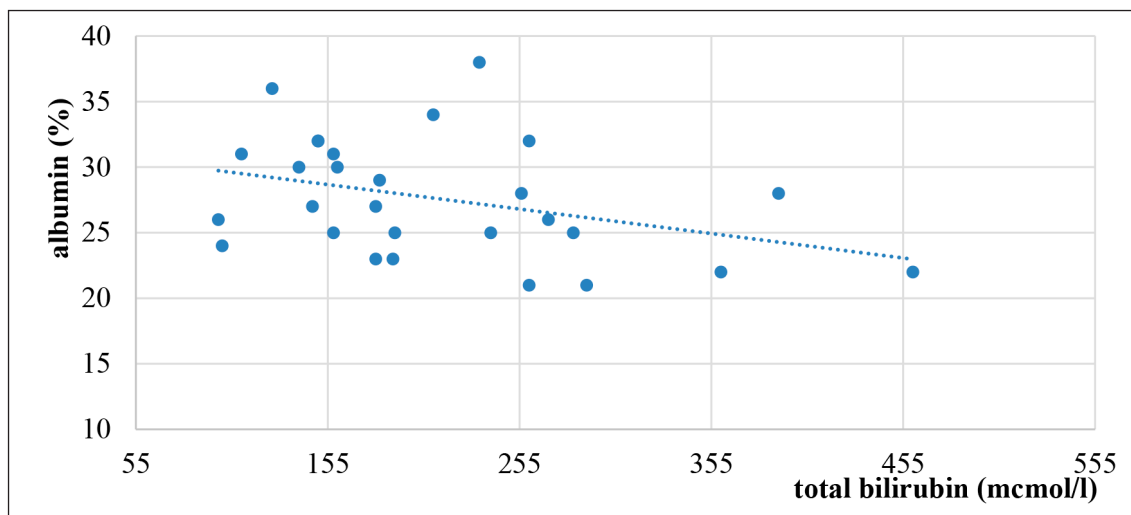


Fig. 5. Correlation between total bilirubin and albumin in severe AVHE, $r = -0,36$ ($n=28$)

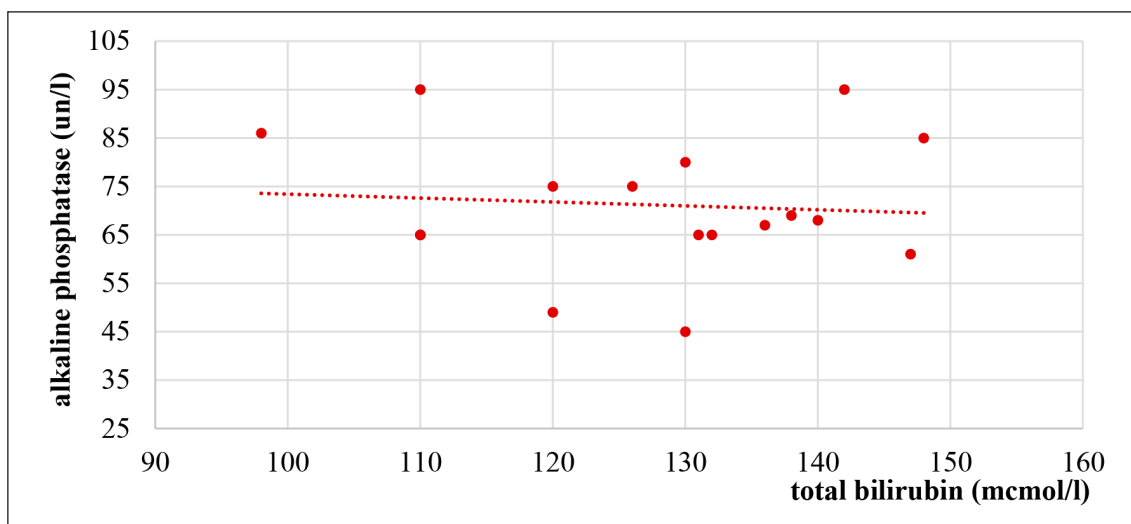


Fig. 6. Correlation between total bilirubin and alkaline phosphatase in severe AVHA, $r = -0,08$ ($n=17$)

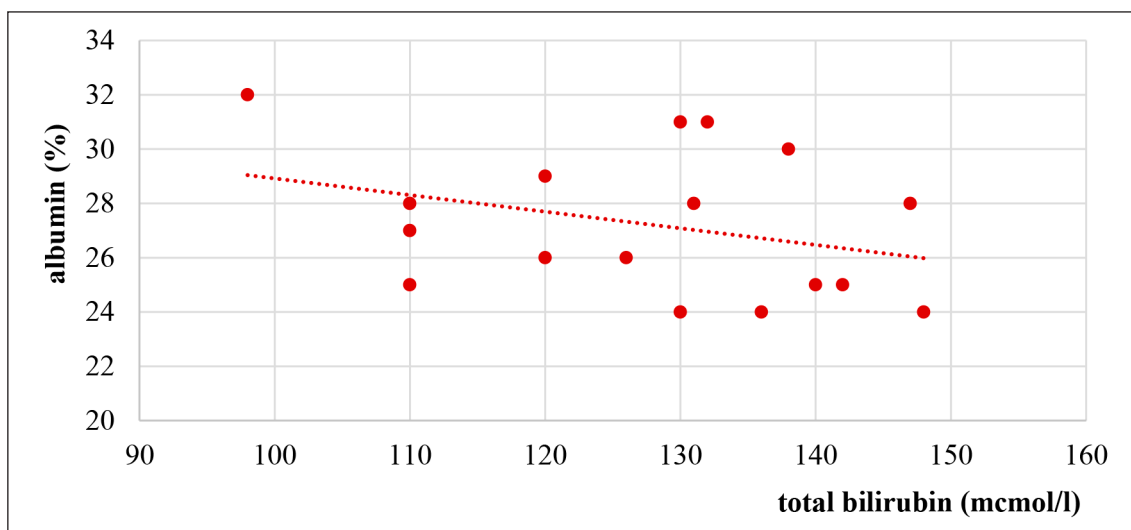


Fig. 7. Correlation between total bilirubin and albumin in severe AVHA, $r = -0,33$ ($n=17$)

The results of the correlation analysis show a difference in the nature of pathogenic processes in severe cases of AVHE and AVHA, and can be used to develop diagnostic and prognostic strategies for patients with these conditions.

Conclusions

A comparative assessment of clinical and laboratory characteristics revealed significant differences between acute viral hepatitis E and acute viral hepatitis A in adult patients. AVHE mainly affected older age groups and was characterized by a more severe course, an extended prodromal period, a high incidence of severe jaundice and a more pronounced cholestatic syndrome compared with AVHA.

Laboratory data from patients with AVHE indicated more severe liver dysfunction, as evidenced by higher levels of bilirubin, ALT, alkaline phosphatase, and a decrease in albumin concentrations.

These findings emphasize the need for increased clinical vigilance for hepatitis E in endemic areas and the optimization of diagnostic approaches, particularly among adult patients.

Acknowledgements

The author expresses gratitude to the staff of the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the Federal State Budgetary Scientific Institution I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums (Russia) and the National Institute of Public Health (Ministry of Health of the Kyrgyz Republic) for methodological assistance in conducting serological studies and advisory support within the framework of the program of epidemiological surveillance of acute vi-

ral hepatitis in the Kyrgyz Republic. Special thanks are also expressed to the doctors and medical staff of Osh, Jalal-Abad and Batken regional clinical hospitals for their assistance in collecting clinical material and organizing patient monitoring.

References

1. Malnikova E.Yu., Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K. Viral hepatitis E. Modern concepts of etiology, epidemiology, diagnosis, clinic and prevention. Infectious diseases: News. Opinions. Training. 2014;3 (8):13-22.
2. Ren X, Wu P, Wang L, Geng M, Zeng L, Zhang J, et al. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E viruses in China, 1990-2014. Emerg Infect Dis 2017; 23:276-279. DOI: 10.3201/eid2302.16109.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol. 2018 Jun;68 (6):1256-1271.
4. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. J Hepatol. 2016;65: 200-212. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.045.
5. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1836-1842,e1832; quiz e1157-e1838. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.014.
6. Bakirova V.E., Bogomolov P.O., Bueverov A.O., et al. Review of clinical guidelines for the management of patients with hepatitis E. Sechenovsky bulletin. 2019;10(3):45-53. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.45-53.
7. Letafati A, Taghiabadi Z, Roushansamir M, Memarpour B, Seyedi S, Farahani AV, Norouzi M, Karamian S, Zebardast A, Mehrabinia M, Ardekani OS, Fallah T, Khazry F, Daneshvar SF, Norouzi M. From discovery to treatment: tracing the path of hepatitis E virus. Virol J. 2024 Aug 23;21(1):194. DOI: 10.1186/s12985-024-02470-3.
8. Alatorseva G.I., Luhverchik L.N., Nesterenko L.N., Dotsenko V.V., Amiantova I.I., Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K., Malinnikova E.Yu., Nurmatov Z.Sh., Nurmatov A.Z., Tashov K.E., Kasymov O.T., Zverev V.V. Assessment of the proportion of hepatitis E in the etiological structure of acute viral hepatitis in certain regions of Kyrgyzstan. Clinical laboratory diagnostics. 2019;64 (12):740-746. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-740-746.

СТАТЬЯ

УДК 616.379-008.64:616.314.17-008.1

**ВЗАИМОСВЯЗЬ И МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ
МЕЖДУ ПАРОДОНТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ****Голубенко А.В., Ануфриева Е.И., Макеева А.В.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
Воронеж, e-mail: anya03av@mail.ru*

Пародонтит и диабет являются двумя широко распространёнными и взаимосвязанными хроническими болезнями. Сахарный диабет может вызывать пародонтит. Пародонтит – это воспалительное заболевание, поражающее ткани, окружающие зубы, и костную ткань челюсти, является одним из распространенных осложнений сахарного диабета. Существует двусторонняя связь между диабетом и пародонтитом, в которой микробиом, воспаление, иммунный ответ, окислительный стресс и генетика играют важную роль. Целью данного исследования явился анализ данных о молекулярных патофизиологических изменениях, которые связаны с сахарным диабетом и пародонтитом. Материалом для изучения послужил обзор и анализ литературы по тематике исследования. Результаты исследования: в последние годы показано, что сахарный диабет может изменить состав поддесневой микробиоты. Сахарный диабет, влияя на микробиоту полости рта и иммунную систему усугубляет воспалительные процессы пародонта, а гипергликемия способствует накоплению продуктов окислительного стресса и конечных продуктов гликирования, которые повреждают пародонтальные ткани и препятствуют их регенерации. Исследование подчеркивает, что сахарный диабет является основным фактором риска развития пародонтита и может повышать патогенность микробиоты пародонтита. Пародонтит и сахарный диабет оказывают взаимное влияние друг на друга, что делает понимание этой сложной взаимосвязи необходимым для разработки эффективных методов профилактики и лечения.

Ключевые слова: пародонтит, сахарный диабет, микробиом, воспаление, иммунный ответ, патогенез**RELATIONSHIPS AND MECHANISMS OF ACTION
BETWEEN PERIODONTITIS AND DIABETES MELLITUS****Golubenko A.V., Anufrieva E.I., Makeeva A.V.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: anya03av@mail.ru*

Periodontitis and diabetes are two common and interrelated chronic diseases. Diabetes mellitus can cause periodontitis. Periodontitis is an inflammatory disease that affects the tissues surrounding the teeth and the jaw bone, and is one of the common complications of diabetes mellitus. There is a two-way relationship between diabetes and periodontitis, in which the microbiome, inflammation, immune response, oxidative stress, and genetics play an important role. The aim of this study was to analyze data on molecular pathophysiological changes that are associated with diabetes mellitus and periodontitis. The material for the study was a review and analysis of the literature on the topic of the study. Results of the study: in recent years, it has been shown that diabetes mellitus can change the composition of the subgingival microbiome. Diabetes mellitus, affecting the oral microbiota and the immune system, aggravates periodontal inflammatory processes, and hyperglycemia promotes the accumulation of oxidative stress products and advanced glycation end products that damage periodontal tissues and impede their regeneration. The study emphasizes that diabetes mellitus is a major risk factor for periodontitis and can increase the pathogenicity of periodontitis microbiota. Periodontitis and diabetes mellitus have a mutual influence on each other, which makes understanding this complex relationship necessary for the development of effective prevention and treatment methods.

Keywords: periodontitis, diabetes mellitus, microbiome, inflammation, immune response, pathogenesis**Введение**

Пародонтит и сахарный диабет (СД) – это два широко распространенных хронических заболевания, которые значительно ухудшают самочувствие и общее состояние здоровья [1]. СД, в частности, представляет собой группу метаболических нарушений, возникающих из-за проблем с выработкой или использованием инсулина. Ключевым призна-

ком диабета является повышенный уровень сахара в крови, который, в свою очередь, может привести к серьезным долгосрочным осложнениям, повышению смертности и сокращению продолжительности жизни [2].

Пациенты с диабетом более восприимчивы к пародонтиту, и наоборот, пародонтит может усугубить состояние больных с СД. Согласно последним данным Меж-

дународной диабетической Федерации, в 2021 году распространенность СД в мире достигла 529 млн человек. Предполагается, что к 2045 году число больных СД достигнет 783 млн человек. Высокий уровень заболеваемости, инвалидности, смертности и стремительный рост СД создают серьезные проблемы для системы здравоохранения. Хронические заболевания, связанные с СД, могут поражать различные органы, в том числе вызывая микро- и макрососудистые заболевания (диабетическая нефропатия, периферическая диабетическая нейропатия и диабетическая ретинопатия, что в конечном итоге может привести к потере зрения) [3].

Пародонтит – это хроническое воспалительное заболевание, при котором происходит разрушение тканей пародонта и уменьшение объема альвеолярной кости и альвеолярного гребня, и при отсутствии должного лечения приводит к потере зубов. У людей с СД 1 типа риск развития пародонтита выше, чем у людей без диабета [4-6]. Исследования показали, что распространенность пародонтита у пациентов с СД 1 типа может варьироваться от 10% до 46% в зависимости от возраста и стажа заболевания [7, 8]. СД 2 типа встречается чаще и как правило, распространенность пародонтита у данных пациентов выше и составляет от 30% до 60% [9, 10]. При игнорировании первичных признаков пародонтита могут также развиваться и другие осложнения, например, язвенная болезнь желудка, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, эмфизема лёгких, пневмония и т.д.

Одним из характерных признаков пародонтита является наличие пародонтального кармана, который может быть диагностирован с помощью зондирования. По глубине пародонтального кармана выделяют три основных степени тяжести развития пародонтита: легкая, средняя, тяжелая, которые позволяют определить уровень разрушения тканей (рис. 1) [11].

Диабет и пародонтит – независимо связаны и опосредованы сложными взаимодействиями между микробиомом, воспалением, иммунным ответом организма, окислительным стрессом, генетикой и другими факторами. Точные молекулярные механизмы, связывающие их, а также пути взаимодействия между диабетом и изменениями в тканях пародонта до конца не изучены.

Целью данного исследования является анализ данных о молекулярных патофизиологических изменениях, связанных с пародонтитом и СД.

Материалы и методы исследования

Был проведён обзор и анализ литературы, в том числе из базы данных PubMed, eLibrary.

Результаты исследования и их обсуждение

В последние годы многие исследования показали, что СД может изменить состав и биоразнообразие поддесневой микробиоты. Как правило плохой гликемический контроль и длительная гипергликемия были вовлечены в качестве факторов риска заболеваний пародонта (рис. 2) [1, 12].

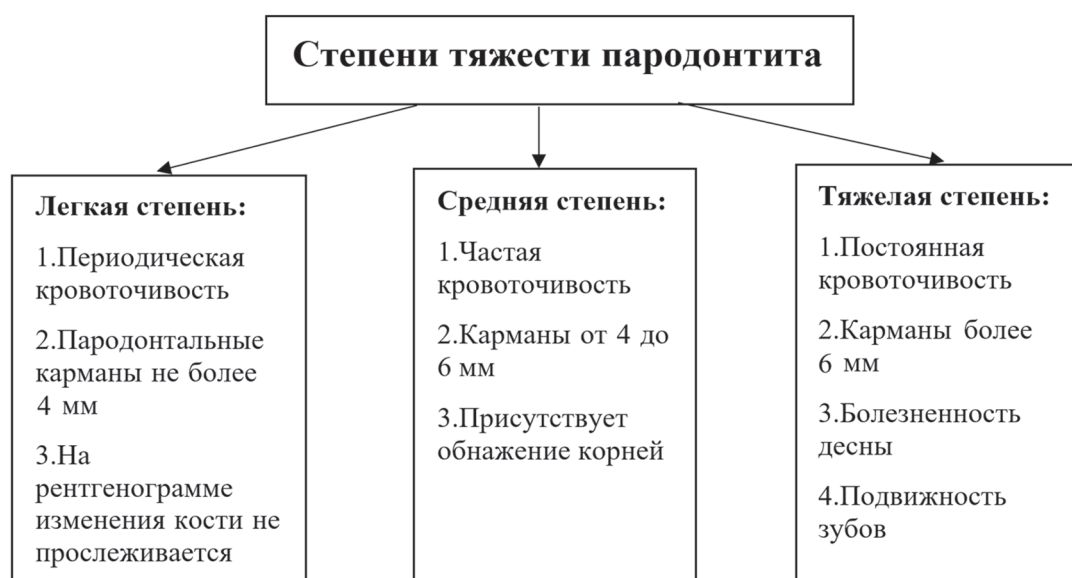


Рис. 1. Степени тяжести развития пародонтита (Н.Н. Аболмасова, А.И. Николаева) [11]

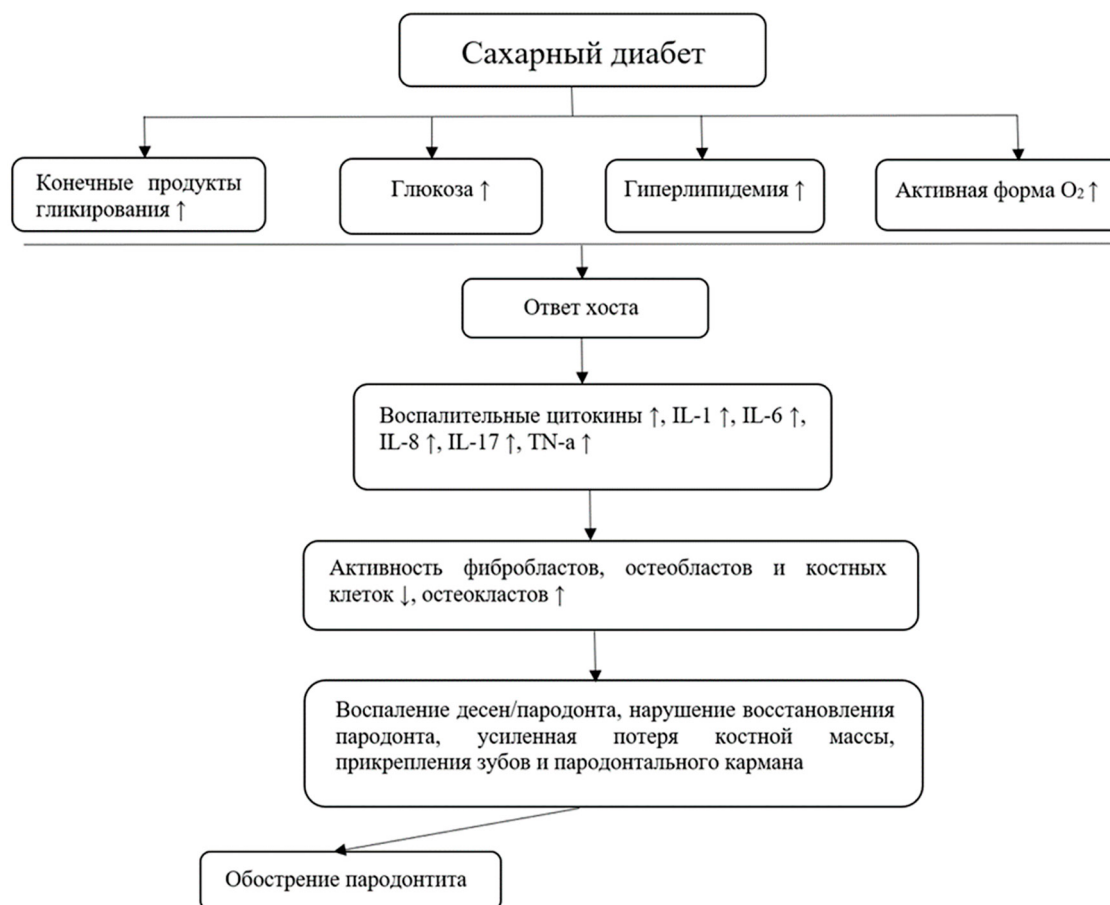


Рис 2. Влияние гликемического контроля и гипергликемии на развитие пародонтита
 Источник: составлено авторами: Chung Y.L., Lee J.J., Chien H.H., Chang M.C., Jeng J.H. [1]

Пациенты с СД 2 типа более восприимчивы к пародонтальным патогенам и имеют более высокий риск развития пародонтита. Диабет повышает уровень глюкозы, конечных продуктов гликирования, гиперлипидемии и активных форм кислорода в тканях пародонта, что приводит к усилению воспаления и влияет на фибробласты, остеобласты и остеокласты, тем самым усиливая воспаление тканей, образование пародонтальных карманов и резорбцию альвеолярной кости [12, 13].

СД может изменять микробиоту полости рта, и этот эффект частично обращается вспять только за счет введения антител медиаторов воспаления IL-17, RANKL и IL-6, что указывает на то, что СД, бактериальный состав полости рта и воспаление имеют сильную корреляцию [12].

Воспаление является еще одним ключевым фактором связи между СД и пародонтитом, так как оба состояния ассоциируются с выраженными воспалительными процессами [14]. Воспаление – это защитная реакция тканей пародонта на бактериальные

вредные раздражители, процесс, направленный на восстановление баланса путем устранения вредных раздражителей, таких как патогены. Развитие диабета 1 типа часто связано с нарушениями в иммунной регуляции, что приводит к активации врожденной иммунной системы и увеличению числа аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, вырабатывающих аутоантитела. Для развития диабета 2 типа характерна неспособность островковых β-клеток поджелудочной железы компенсировать высокие уровни глюкозы, что обусловлено снижением инкретинового ответа и увеличением секреции глюкагона. Функциональные нарушения естественных киллеров и В-клеток, а также изменения в пролиферации макрофагов и Т-клеток способствуют прогрессированию СД 2 типа [15].

Хотя микробный дисбиоз непосредственно влияет на ткани пародонта, микроорганизмы также играют важную роль в усилении воспалительной реакции восприимчивых хозяев, образуя устойчивые биопленки на зубах в процессе прогресси-

рования пародонтита. Накопление зубного налета вызывает воспаление тканей пародонта, что изменяет окружающую среду и способствует росту грамотрицательных бактерий. Дальнейшие неконтролируемые воспалительные и иммунные реакции значительно ускоряют разрушение тканей [16].

Нейтрофилы являются важным компонентом врожденного иммунитета, формируя первую эффективную линию защиты хозяина от пародонтальных бактерий. Нейтрофильный гомеостаз может поддерживать баланс между защитой и разрушением организма, и любой дисбаланс может привести к повреждению тканей пародонта [12]. Дисфункциональные нейтрофилы могут вызывать повреждение тканей пародонта посредством высвобождения медиаторов воспаления или ферментов, разрушающих ткани. У пациентов с СД и плохим гликемическим контролем нейтрофилы могут быть активированы заранее, чтобы увеличить повреждение пародонта за счет повышения активности протеинкиназы C. Плохо функционирующие нейтрофилы могут усиливать повреждение тканей, производить больше супероксидных и провоспалительных цитокинов, а также хемокинов и увеличивать количество нейтрофилов в ткани пародонта. Кроме того, уровни кальпротектина, основного цитоплазматического белка в нейтрофилах, значительно выше у пациентов с пародонтитом и СД 2 типа, чем у пациентов с хроническим пародонтитом [17].

Макрофаги являются еще одним типом клеток, связанным с иммунным ответом и, как полагают, способствуют развитию пародонтита. СД может увеличивать поляризацию провоспалительного фенотипа M1 макрофагов, тем самым увеличивая восприимчивость и тяжесть заболевания пародонта, а количество макрофагов противовоспалительного фенотипа M2 соответственно уменьшается. Классические пути активируют провоспалительные макрофаги M1, которые участвуют в производстве воспаления, в то время как противовоспалительные макрофаги M2 участвуют в подавлении воспаления. Системные метаболические изменения, вызванные гипергликемией, при СД, и резистентностью к инсулину, могут изменить поляризацию и функцию макрофагов, усилить миелопоэз и привести к увеличению высвобождения моноцитов, которые являются предшественниками макрофагов. Нейтрофилы уничтожают пародонтальные микроорганизмы, фагоцитируя их или высвобождая нейтрофильные внеклеточные ловушки, а затем запускают апоптоз и немедленный эффероцитоз, наряду с этим запускаются макрофаги, чтобы предотвратить

большее повреждение тканей пародонта. Тем не менее, хроническое расстройство у пациентов с СД обычно приводит к длительному воспалению и стойкости нейтрофилов и макрофагов, что усугубляет воспаление пародонта [18, 19].

В дополнение к воспалительной реакции, опосредованной пародонтальными патогенами, и последующей продукцией чрезмерного количества активных форм кислорода (АФК), вызванного нейтрофилами, некоторые данные свидетельствуют о том, что гипергликемия, вызванная диабетом, также может приводить к накоплению продуктов окислительного стресса в ткани пародонта. Высокие уровни гликемии индуцируют АФК путем чрезмерной активации полиольных путей, гексозаминовых путей и сигнальных путей рецепторов конечных продуктов неферментативного гликообразования (AGE/RAGE), увеличивая образование AGE, митохондриальную дисфункцию и значительное увеличение окислительных веществ [19-21].

Являясь одним из основных механизмов заболевания, AGE/RAGE являются основным связующим звеном между диабетом и его осложнениями. Исследования показывают, что при хроническом пародонтите, связанном с сахарным диабетом, накопленные AGE/RAGE в пародонте увеличиваются. Синергетический эффект и AGE/RAGE может вызвать повреждение пародонта при СД. AGE/RAGE усиливают клеточную аутофагию, активируя сигнальный путь (ERK) и изменяя проницаемость клеточных мембран, что увеличивает уровень окислительного стресса в пародонте. Исследования показывают, что AGE/RAGE, накопленные в пародонтальной ткани, способствуют выработке воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8. Кроме того, КПП и TNF-α могут усиливать действие окислительных веществ и снижать остеогенную дифференцировку. Чрезмерные АФК, возникающие при диабете, приводят к повреждению теломер стволовых клеток периодонтальной связки (PDLSC) и нарушают регенерацию пародонтальных тканей [22, 23].

Основываясь на выше сказанном, мы обнаруживаем связь между СД и пародонтитом.

Выводы

Таким образом, обобщив информацию о взаимосвязи и механизмах взаимодействия между СД и пародонтитом, можно сделать вывод, что СД является основным фактором риска развития пародонтита и может повышать патогенность микробиоты пародонтита.

Более глубокое понимание механизмов связи между СД и пародонтитом поможет лучше объяснить взаимное влияние метаболических и воспалительных заболеваний и обеспечить теоретическую основу для поиска новых системных комплексных методов лечения пародонтита и СД, а также блокировать их взаимосвязь.

Взаимосвязь между пародонтитом и СД является сложным и многогранным явлением, и понимание взаимодействия этих двух хронических заболеваний имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения.

Список литературы

1. Chung Y.L., Lee J.J., Chien H.H., Chang M.C., Jeng J.H. Interplay between diabetes mellitus and periodontal/pulpal-periapical diseases // *J Dent Sci.* 2024. 1338-1347. DOI: 10.1016/j.jds.2024.03.021.
2. Enteghad S., Shirban F., Nikbakht M.H., Bagherniya M., Sahebkar A. Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontal/Peri-Implant Disease: A Contemporaneous Review // *Int Dent J.* 2024. P. 426-445. DOI: 10.1016/j.identj.2024.03.010.
3. Matoori S. Diabetes and its complications // *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2022. P. 513-515. DOI: 10.1021/acspsci.2c00122.
4. Bitencourt F.V., Nascimento G.G., Costa S.A., Andersen A., Sandbæk A., Leite F.R.M. Co-Occurrence of periodontitis and diabetes-related complications // *J Dent Res.* 2023. P. 1088-1097. DOI: 10.1177/00220345231179897.
5. Herrera D., Sanz M., Shapira L., Brotons C., Chapple I., Frese T., Graziani F., Hobbs F.D.R., Huck O., Hummers E., Jepsen S., Kravtchenko O., Madianos P., Molina A., Ungan M., Vilaseca J., Windak A., Vinker S. Periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory diseases: Summary of the consensus report by the European Federation of Periodontology and WONCA Europe // *Eur J Gen Pract.* 2024. P. 325-327.
6. Duda-Sobczak A., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Wyganowska-Swiatkowska M. Type 1 diabetes and periodontal health // *Clin Therapeut.* 2018. P. 823-827. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.01.011.
7. Preshaw P.M., Alba A.L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A., Makrilakis K., et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship // *Diabetologia.* 2012. P. 21-31. DOI: 10.1007/s00125-011-2342-y.
8. Graves D.T., Ding Z., Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases // *Periodontol.* 2000. P. 214-224. DOI: 10.1111/prd.12318.
9. Cao X., Huo P., Li W., Li P., He L., Meng H. Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population // *Arch Oral Biol.* 2019. P. 26-32. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.014.
10. Sandhya Pavankumar, Pavan Kumar Yellarthi, Sandeep Jn, Ramanarayana Boyapati, Trinath Kishore Damera, Naveen Vital Kumar G. Evaluation of periodontal status in women with polycystic ovary syndrome versus healthy women: a cross-sectional study // *J Yeungnam Med Sci.* 2023. P. 17-22. DOI: 10.12701/jyms.2023.00143.
11. Аболмасова Н.Н., Николаева А.И. Пропедевтика стоматологических заболеваний: учебник для студентов вузов. М.: книга по требованию МЕДпресс-информ, 2015. 784 с.
12. Zhao M., Xie Y., Gao W., Li C., Ye Q., Li Y. Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis-novel insight into the molecular mechanisms // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. P. 14-15. DOI: 10.3389/fendo.2023.1192625.
13. Wu C.Z., Yuan Y.H., Liu H.H., Li S.S., Zhang B.W., Chen W., et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus // *BMC Oral Health.* 2020. № 20. DOI: 10.1186/s12903-020-01180-w.
14. Verhulst M.J.L., Loos B.G., Gerdes V.E.A., Teeuw W.J. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. P. 54-56. DOI: 10.3389/fendo.2019.00056.
15. Bunte K., Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 Axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases // *Int J Mol Sci.* 2019. P. 20-22. DOI: 10.3390/ijms20143394.
16. Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions // *Nat Rev Microbiol.* 2018. P. 45-59. DOI: 10.1038/s41579-018-0089-x.
17. Castanheira F.V.S., Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation // *Blood.* 2019. P. 78-85. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844530.
18. Hajishengallis E., Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults // *J Dent Res.* 2014. P. 231-237. DOI: 10.1177/0022034513507956.
19. Alba-Loureiro T.C., Munhoz C.D., Martins J.O., Cerchiaro G.A., Scavone C., Curi R., et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus // *Braz J Med Biol Res.* 2007. P. 1037-44. DOI: 10.1590/s0100-879x2006005000143.
20. Zhuang Z., Yoshizawa-Smith S., Glowacki A., et al. Induction of M2 macrophages prevents bone loss in murine periodontitis models // *J Dent Res.* 2018. P. 200-208. DOI: 10.1177/0022034518805984.
21. Kashiwagi Y., Takedachi M., Mori K., Kubota M., Yamada S., Kitamura M., et al. High glucose-induced oxidative stress increases IL-8 production in human gingival epithelial cells // *Oral Dis.* 2016. P. 578-84. DOI: 10.1111/odi.12502.
22. Taguchi K., Fukami K. RAGE signaling regulates the progression of diabetic complications // *Front Pharmacol.* 2023. P. 215-217. DOI: 10.3389/fphar.2023.1128872.
23. Chen Y., Qiao F., Zhao Y., Wang Y., Liu G. HMGB1 is activated in type 2 diabetes mellitus patients and in mesangial cells in response to high glucose // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. P. 6683-6691.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.151.5-008.6

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ДИССЕМИНИРОВАННОГО
ВНУТРИСОСУДИСТОГО СвёрТЫВАНИЯ КРОВИ****Туланова Н.А., Фархетдинова В.Р., Кучумова Р.Р., Гуляева И.Л.***ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: nigina.tulanova@icloud.com*

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови представляет собой сложное клиническое состояние, характеризующееся активацией гемостаза и нарушением микроциркуляции. Патопфизиология ДВС-синдрома включает в себя множество механизмов, таких как воспаление, активация тромбоцитов и взаимодействие с эндотелием, что делает его важным объектом для исследования. Цель данной обзорной статьи заключается в систематизации современных знаний о патофизиологических механизмах, выявлении ключевых факторов, способствующих развитию синдрома, и оценке их клинического значения. В процессе работы был проведен систематический обзор литературы. Для поиска использовались базы данных PubMed, Scopus и Web of Science за период с 2014 по 2025 годы. Проанализировано более 50 источников, из которых в обзор включены 21 наиболее актуальных и значимых статей, отражающих последние достижения в области изучения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Обзор показал значительное разнообразие патофизиологических механизмов, участвующих в развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, включая роль воспалительных цитокинов, тромбоцитарной активации и эндотелиальной дисфункции. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований для разработки новых подходов к профилактике и лечению данного состояния. Данная статья представляет собой важный вклад в понимание патогенеза ДВС-синдрома и может служить основой для будущих клинических исследований и разработок.

Ключевые слова: диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, патогенез, тромбоз, полиорганная недостаточность, диагностика

**PATHOPHYSIOLOGY OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR
BLOOD COLOGTING SYNDROMES****Tulanova N.A., Farkhetdinova V.R., Kuchumova R.R., Gulyaeva I.L.***Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
Perm, e-mail: nigina.tulanova@icloud.com*

Disseminated intravascular coagulation is a complex clinical condition characterized by activation of hemostasis and impaired microcirculation. The pathophysiology of DIC involves multiple mechanisms, such as inflammation, platelet activation, and interaction with the endothelium, making it an important object of research. The aim of this review article is to systematize current knowledge about the pathophysiological mechanisms, identify key factors contributing to the development of the syndrome, and assess their clinical significance. In the course of the work, a systematic literature review was conducted. The search used PubMed, Scopus, and Web of Science databases for the period from 2014 to 2025. More than 50 sources were analyzed, of which the review includes 21 of the most relevant and significant articles reflecting the latest advances in the study of disseminated intravascular coagulation. The review showed a significant diversity of pathophysiological mechanisms involved in the development of disseminated intravascular coagulation syndrome, including the role of inflammatory cytokines, platelet activation and endothelial dysfunction. The obtained results highlight the need for further research to develop new approaches to the prevention and treatment of this condition. This article represents an important contribution to the understanding of the pathogenesis of DIC syndrome and can serve as a basis for future clinical research and development.

Keywords: disseminated intravascular coagulation, pathogenesis, thrombosis, multiple organ failure, diagnostics

Введение

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) – это неспецифический патологический процесс, связанный с поступлением в кровь активаторов ее свертывания и агрегации тромбоцитов, образованием тромбина, активацией и последующим истощением

плазменных ферментных систем, образованием в крови множественных микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах. В связи с увеличением числа инфекционных заболеваний и травм, а также послеродовых осложнений, проблема ДВС-синдрома становится все более актуальной [1].

Целью исследования является углубленное изучение патофизиологических механизмов ДВС-синдрома, выявление его клинических проявлений и разработка эффективных стратегий для диагностики и лечения.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования проведен обширный анализ публикаций в ведущих международных научных базах данных, таких как Google Scholar, ScienceDirect, библиотека и PubMed/Medline, охватывающий последние 11 лет. В результате была собрана информация о диагностических критериях и биомаркерах ДВС-синдрома, а также изучены современные подходы к его терапии, что позволяет глубже понять данную патологию и улучшить методы её лечения. Ответность этого исследования соответствует пунктам заявления PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для обзорных статей [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Уже в XIX веке ученые начали делать первые клинические и патофизиологические наблюдения, касающиеся синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Одним из первопроходцев в этой области был Дирцу, который в 1834 году опубликовал результаты своих экспериментов с внутривенными инъекциями мозговой ткани у животных. Эти животные, как правило, умирали почти мгновенно, а при аутопсии обнаруживались тромбы, разбросанные по всему кровотоку, что, по всей видимости, свидетельствовало о системной активации свертывающей системы, связанной с тканевым фактором [1, с. 58-59].

ДВС-синдром связан с высоким риском макро- и микрососудистого тромбоза и прогрессирующей коагулопатией потребления, что приводит к повышенному риску кровотечения. Несколько патологических состояний могут вызвать ДВС, среди которых наиболее частыми провоцирующими факторами являются сепсис, рак, травма и осложнения во время родов. Развитие микрососудистых тромбозов приводит к потреблению факторов свертывания крови и тромбоцитов и кровотечению. У пациентов с ВИЧ-инфекцией часто наблюдается исходная дисрегуляция системы свертывания крови, которая может усилить тяжесть и расстройство проявления ДВС. У пациентов с хронической болезнью сердца наблюдается значительно более выраженное нарушение регуляции гемостатической системы, эндотелиальная дисфункция, си-

стемное воспаление, дисфункция печени, что может способствовать развитию ДВС-синдрома. Хотя первые клинические наблюдения, связанные с ДВС были сделаны в 19 веке, детальные знания о патогенезе синдрома были получены только в последние десятилетия [3].

Процесс коагуляции находится под контролем ингибиторов, которые ограничивают образование сгустка, тем самым предотвращая распространение тромба. Этот баланс прерывается каждый раз, когда увеличивается прокоагулянтная активность факторов коагуляции или уменьшается активность естественных ингибиторов. Первичный гемостаз – это результат сложных взаимодействий между тромбоцитами, стенкой сосуда и адгезивными белками, который приводит к образованию начальной «тромбоцитарной пробки» [4].

Эндотелиоциты, выстилающие сосудистую стенку, проявляют антитромботические свойства благодаря отрицательно заряженным гепариноподобным гликозаминогликанам, нейтральным фосфолипидам, синтезу и секреции ингибиторов тромбоцитов, ингибиторов коагуляции и активаторам фибринолиза. Сосудистое повреждение любого генеза приводит к вазоконстрикции, высвобождению эндотелина и тромбоксана A₂ (TxA₂) [3, с. 515].

Патогенез ДВС-синдрома представляет собой сложный и многоступенчатый процесс, в основе которого лежат нарушения в системе гемостаза. Это состояние может возникать под воздействием различных триггеров, таких как инфекционные агенты, травмы, злокачественные опухоли или акушерские осложнения. Первоначально, активация системы гемостаза происходит из-за высвобождения прокоагулянтных веществ, что приводит к чрезмерной активации тромбоцитов и коагуляционных факторов. В результате этого процесса формируются тромбы в микрососудах, что вызывает нарушения микроциркуляции и тканей, приводя к ишемии. Одновременно с образованием тромбов происходит активация фибринолиза, что вызывает параллельное разрушение тромбоцитов и коагулянтов. Это создает порочный круг, в котором происходит истощение коагуляционных факторов и тромбоцитов, что может привести к геморрагическим проявлениям. В конечном итоге, ДВС-синдром характеризуется системным воспалением, активацией эндотелиальных клеток и нарушением гомеостаза, что имеет серьезные последствия для функционирования органов и систем. Понимание этих патогенетических механизмов позволяет разрабатывать более целенаправленные

и эффективные стратегии для диагностики и лечения данного состояния [5, с. 27-30].

В сосудистой системе есть три основных природных антикоагулянта. Это анти-тромбин III, протеин С и ингибитор пути тканевого фактора. Исследования показали, что генерация тромбина при ДВС-синдроме управляется тканевым фактором (тканевым фактором/фактором VIIa), а внутренний путь играет второстепенную роль. Антитромбин III является наиболее важным ингибитором тромбина в каскаде коагуляции. Заметно сниженная концентрация этого фактора при сепсисе была вовлечена в патогенез ДВС-синдрома и дисфункции органов. Нарушение пути протеина С в основном вызвано снижением экспрессии тромбомодулина на эндотелиальных клетках провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-1 бета. Это было подтверждено также при менингококковом сепсисе. Провоспалительные цитокины вместе с низким уровнем зимогена протеина С приводят к снижению активации протеина С, что приводит к прокоагулянтному состоянию. Ингибитор пути тканевого фактора является третьим значимым ингибитором коагуляции, и исследования показали, что его фармакологические дозы могут снизить смертность, связанную с системной инфекцией и воспалением [6].

Диагноз ДВС следует ставить только при наличии клинического состояния (причинного фактора), подтвержденного соответствующими лабораторными результатами. Различные основные клинические состояния могут оказывать влияние на лабораторные параметры, которые характеризуют ДВС-синдром, такие как глобальные тесты на коагуляцию, количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) и фибриноген, продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ). Диагностика ДВС-синдрома основывается на выявлении изменений в коагулограмме и клинической симптоматике. Производят измерение уровня D-димера в крови, их концентрация увеличивается при избыточном образовании фибрина и компенсаторной активации фибринолиза. Лабораторные отклонения при ДВС в стадию гипокоагуляции включают тромбоцитопению, повышение концентрации продуктов деградации фибриногена и фибрина, удлинение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, а также низкий уровень фибриногена. Существует пятишаговый диагностический алгоритм для расчета оценки ДВС-синдрома, предложенный международным обществом по тромбо-

зу и гемостазу (ISTH). Для диагностики явного ДВС-синдрома требуется оценка 5 баллов или более из четырех параметров. Было обнаружено, что эта шкала чувствительна как к ДВС, вызванному инфекционными, так и неинфекционными причинами. Оценка имеет чувствительность 91% и специфичность 97%, и существует сильная корреляция между увеличением оценки ДВС-синдрома и смертностью. Для каждой точки ДВС-синдрома было продемонстрировано увеличение шансов смертности на 1,25-1,29. Несколько других исследований также подтвердили алгоритм оценки как независимый предиктор смертности. Они также показали, что у пациентов с сепсисом и ДВС-синдромом смертность выше на 43% по сравнению с 27% у пациентов без ДВС [7].

Тип ДВС-синдрома с кровотечением можно легко диагностировать с помощью критериев международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH). Однако с помощью этих критериев трудно диагностировать бессимптомный тип ДВС-синдрома. Для диагностики бессимптомного типа ДВС-синдрома требуется использование гемостазиологических молекулярных маркеров. Хотя было сообщено о многих маркерах ДВС-синдрома, ни один из маркеров не может быть использован для диагностики ДВС-синдрома в одиночку, а должен основываться на комбинации лабораторных и клинических маркеров [8, с. 4].

Авторы выявили, что большинство рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), посвященных диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром), вызванному сепсисом, в основном проводились в Японии. В этой стране вначале использовались критерии JMNW-ДВС, затем были заменены на критерии JAAM-ДВС. Исследования, осуществленные в других государствах или объединенных проектах, не фокусировались непосредственно на ДВС-синдроме, вызванном сепсисом, а больше касались самого сепсиса. При этом для подгрупповых исследований применялись в первую очередь критерии ISTH для явного ДВС или определения по конкретным параметрам коагуляции. Эти выводы основывались на предпосылке, что ДВС-синдром представляет собой отдельную группу с высоким уровнем смертности при сепсисе, на которую может положительно влиять антикоагулянтная терапия, что делает его независимой целью лечения в Японии. В то же время, в других странах ДВС-синдром воспринимается как следствие прогрессирования заболевания и не рас-

считается как отдельная терапевтическая цель [9, с. 3-4].

В клинической практике обсуждаются новые подходы к диагностике ДВС-синдрома, которые включают использование расширенных коагулограмм и тромбоэластографии для более точной оценки состояния свертывающей системы крови, анализы на специфические биомаркеры, которые могут помочь в раннем выявлении нарушений в системе гемостаза. Диагностика ДВС-синдрома с применением молекулярных маркеров представляет собой более чувствительный подход для отслеживания коагуляционных процессов и фибринолиза. Современные биомаркеры, такие как комплексы тромбина и антитромбина (ТАТ), протромбиновый фрагмент 1+2, а также анализы тромбоэластографии в условиях *ex vivo*, играют ключевую роль в этой области. Для оценки активности фибринолиза используются такие показатели, как уровень плазминогена, комплекс плазминоген-антиплазмин, активатор тканевого плазминогена (tPA), ингибиторы, такие как $\alpha 2$ -антиплазмин и PAI-1, а также TAFI. Эти анализы помогают более точно определить фенотип ДВС-синдрома, его тяжесть и динамику развития. Ключевым фактором в лечении ДВС-синдрома является, прежде всего, этиологическая терапия, и это само по себе может обратить вспять или предотвратить развитие ДВС-синдрома. Также может потребоваться лечение, направленное на коррекцию нарушений коагуляции. У пациентов с массивным кровотечением требуется переливание цельной крови или ее компонентов [10, с. 5].

Пациенты с ДВС в результате сепсиса, гематологических злокачественных новообразований или акушерских заболеваний имеют более благоприятный прогноз в лечении в сравнении с пациентами с солидным раком [11]. Значительное снижение количества тромбоцитов и концентрации факторов свертывания крови, особенно фибриногена, могут увеличить риск кровотечения. Рекомендуется введение тромбоцитарного концентрата и свежзамороженной плазмы пациентам с ДВС с активным кровотечением или пациентам с высоким риском кровотечения, требующим инвазивных процедур [12].

Гепарин. Хотя назначение антикоагулянтной терапии является рациональным подходом, основанным на представлении о том, что ДВС-синдром характеризуется обширной активацией коагуляции, существует несколько различий в рекомендациях по использованию гепарина у пациентов с ДВС-синдромом. Терапевтические дозы

гепарина следует рассматривать в случаях ДВС-синдрома, при которых преобладает тромбоз. Назначение гепарина не рекомендуется пациентам с кровотечением, связанным с ДВС, хотя гепаринотерапия рекомендуется пациентам с бессимптомным типом ДВС, чтобы предотвратить начало тромбоза глубоких вен [13].

Синтетические ингибиторы протеазы. Синтетические ингибиторы протеазы проявляют множественные функции, включая антагонистические эффекты на систему кининов/калликреина, фибринолиз, систему комплемента и систему коагуляции. Однако нет никаких достоверных доказательств, показывающих какое-либо снижение смертности или улучшение скорости разрешения ДВС-синдрома. Поскольку эти препараты обладают мягким антикоагулянтным и антифибринолитическим действием, их часто используют у пациентов с кровотечением, массивным кровотечением и бессимптомными типами ДВС-синдрома [14].

В настоящее время антикоагулянтная терапия не проводится в качестве стандартного лечения сепсиса во многих странах и регионах в связи с низкой эффективностью лечения [15]. Цель введения фибриногена состоит в том, чтобы поддерживать уровень фибриногена выше 1,5 г/дл у пациентов с кровотечением, но для женщин с сопутствующим послеродовым кровотечением рекомендуется более высокий уровень (выше 2,0 г/дл). Назначение 30 мг концентрата фибриногена на кг массы тела связано с увеличением фибриногена на 1 г/дл. [16, с. 244]. Гемоферфузия с полимиксином В, процедура очистки крови, показала улучшение гемодинамики и функции органов у пациентов с септическим шоком, однако необходимы дальнейшие испытания для определения ее эффективности и роли уровней ЛПС у пациентов [17, с. 14].

Рекомбинантный тромбомодулин был разработан и одобрен для клинического использования в Японии в 2008 году для лечения ДВС-синдрома. Все рандомизированные клинические исследования показали тенденции к лучшим результатам в группе лечения, а метаанализ показал значительное улучшение показателей смертности [18].

Метаанализ был основан на результатах трех РКИ. Эти исследования не продемонстрировали преимущества выживаемости при введении гепарина у пациентов с сепсисом и ДВС-синдромом, связанным с сепсисом. Однако все три исследования указали на тенденцию в пользу использования гепарина [19, 20].

Иммунотромбоз, возникающий при взаимодействии иммунной системы и системы свертывания после инфекции или травмы, является ключевым фактором развития ДВС-синдрома. Современные исследования направлены на блокирование высвобождения фактора фон Виллебранда, что может включать ингибирование пироптоза и модификацию цистеина. Потенциальные препараты, такие как диметилфумарат и 4-октилитаконат, подавляют высвобождение фактора фон Виллебранда путем ингибирования интерферона и каспазы-11, что открывает новые перспективы в лечении коагулопатии. Новые терапевтические стратегии для ДВС-синдрома фокусируются не только на коагуляции, но и на противовоспалительных механизмах. Воздействие на молекулы адгезии, такие как Р-селектин и GPIb, помогает улучшить микроциркуляцию и снизить воспаление. Эти подходы еще изучаются, но они обещают более безопасное и эффективное лечение. Персонализированная медицина с использованием передовых диагностических инструментов и молекулярных маркеров позволяет врачам получать данные о коагуляции в реальном времени, что облегчает принятие решений о лечении. Разработка точных, ориентированных на пациента методов лечения открывает новые горизонты в терапии ДВС-синдрома, предлагая надежду на улучшение результатов и революцию в управлении этим сложным состоянием[21].

Заключение

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови представляет собой сложное патологическое состояние, которое возникает в результате активации системы гемостаза и приводит к образованию тромбов в мелких сосудах по всему организму. Независимо от причины, патогенез ДВС-синдрома включает генерацию тромбина, опосредованную тканевым фактором; дефицит антикоагулянтов и ингибирование эндогенного фибринолиза. Обзор показал разнообразие патофизиологических механизмов, участвующих в развитии ДВС-синдрома, включая роль воспалительных цитокинов, активацию тромбоцитов и эндотелиальную дисфункцию. Ключевым элементом лечения является этиологическая терапия, а введение рекомбинантного тромбомодулина и раннее применение антикоагулянтов в клинической практике показало многообещающие результаты, особенно у пациентов с септическими осложнениями.

Список литературы

1. Мингалимов М.А., Григорьева К.Н., Третьякова М.В., Элалами И., Султангаджиева Х.Г., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в перинатальной медицине // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020. № 1. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.56-68.
2. Andrea C. Tricco, Erin Lillie, Wasifa Zarin, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation // *Ann Intern Med*. 2018. Vol. 169. Is. 1. P. 467-473. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M18-0850> (дата обращения: 27.06.2025).
3. Mayne Elizabeth S et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus associated disseminated intravascular coagulation // *PloS one*. 2022. Vol. 17. Is. 1. P. 3-5. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0262306> (дата обращения: 27.06.2025).
4. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system // *Indian J Anaesth*. 2014. Vol. 58. Is. 5. P. 515-523. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4260295/> (дата обращения: 27.06.2025).
5. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. 2-е изд. М.: Книга по Требованию, 2021. 96 с. ISBN: 978-5-9704-5797-9.
6. Venugopal A. Disseminated intravascular coagulation // *Indian J Anaesth*. 2014. Vol. 58. Is. 5. P. 603-608. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4260307/> (дата обращения: 27.06.2025).
7. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E. et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018. Vol. 24. Is. 9. P. 8-28. URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029618806424?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed (дата обращения: 27.06.2025).
8. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines // *J Intensive Care*. 2014. Vol. 20. Is. 2. P. 23-26. URL: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/2052-0492-2-15> (дата обращения: 27.06.2025).
9. Matsuoka T., Yamakawa K., Umemura Y. et al. The transition of the criteria for disseminated intravascular coagulation and the targeted patients in randomized controlled trials over the decades: a scoping review // *Thrombosis*. 2024. Vol. 112. Is. 22. P. 3-4. URL: DOI: 10.1186/s12959-024-00681-w.
10. Narcis I. Popescu, Cristina Lupu, Florea Lupu. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms // *Blood*. 2022. Vol. 139. Is. 13. P. 1973-1976. URL: DOI: 10.1182/blood.2020007208.
11. Umemura Y., Scarlatescu E., Nwagha T.U., et al. Mortality. Diagnosis, and etiology of disseminated intravascular coagulation – A systematic review and meta-analysis: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation // *J Thromb Haemost*. 2025. Vol. 18. Is. 14. URL: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(25\)00323-X/abstract](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(25)00323-X/abstract) (дата обращения: 27.06.2025).
12. Wada H., Thachil J., Di Nisio M., Mathew P., Kurosawa S., Gando S., Kim H.K., Nielsen J.D., Dempfle C-E., Levi M., Toh C-H. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014. Vol. 11. Is. 4. P. 761-767. URL: DOI: 10.1111/jth.12155. (дата обращения: 27.06.2025).
13. Hongyu Yang, Xiaochun Ma, Xu Li, The diagnosis of DIC: a current overview // *Front. Med*. 2025. V. 12. Is. 1. P. 5-7. DOI: 10.3389/fmed.2025.1502628.
14. Nishida Osamu et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock

2016 (J-SSCG 2016) // *Acute medicine & surgery*. 2018. Vol. 5. Is. 1. P. 3-89. DOI: 10.1002/ams2.322.

15. Umemura Yutaka et al. Anticoagulant therapies against sepsis-induced disseminated intravascular coagulation // *Acute medicine & surgery*. 2023. Vol. 10. Is. 1. P. 884. DOI: 10.1002/ams2.884.

16. Korkmaz İlhan. Diagnosis and Management of Disseminated Intravascular Coagulation // *Cumhuriyet Medical Journal*. 2024. Vol. 46. Is. 4. P. 240-246. DOI: 10.7197/cmj.1601051.

17. Unar A., Bertolino L., Patauner F., Gallo R., Durante-Mangoni E. Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis: A Clinically Focused Overview // *Cells*. 2023. Vol. 12. Is. 17. P. 2120. DOI: 10.3390/cells12172120.

18. Iba T., Helms J., Connors J.M. et al. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation // *J Intensive Care*. 2023. Vol. 11. Is. 24. DOI: 10.1186/s40560-023-00672-5.

19. Totoki Takaaki et al. Heparin therapy in sepsis and sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a systematic review and meta-analysis // *Thrombosis journal*. 2023. Vol. 22. Is. 184. P. 30. URL: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-024-00653-0> (дата обращения: 27.06.2025).

20. Umemura Y et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2016. Vol. 14. Is. 3 P. 518-30. URL: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)04575-5/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)04575-5/fulltext) (дата обращения: 27.06.2025).

21. Gong Fangchen et al. Disseminated intravascular coagulation: cause, molecular mechanism, diagnosis, and therapy // *MedComm*. 2025. Vol. 6. Is. 2. № e70058. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39822757/> (дата обращения: 11.06.2025). DOI: 10.1002/mco2.70058.