

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Сборник научных трудов

Выпуск 1 (163)

**Луганск
2021**

Главный редактор
д.мед.н., проф. Я.А. Соцкая

Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол № 2 от 04.02.2021).

Каждая работа, представленная в сборнике, обязательно рецензируется независимыми экспертами - докторами или кандидатами наук, специалистами в соответствующей области медицины (биологии, иммунологии, генетики, экологии, биохимии, фармации, иммунофармакологии и др.).

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

Свидетельство о регистрации № ПИ 000127 от 20.03.2018 г.

Сборник внесен 27.11.2018 г. в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Луганской Народной Республики (протокол №9 от 26.11.2018 г.)

© ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», 2021

PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Volume 163, № 1

Editor in Chief
prof. Ya.A. Sotskaya, M.D., Sci.D.

The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of SAINT LUKA LSMU (proceeding № 2 from 04.04.2021).

Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

© SAINT LUKA LSMU, 2021

Редакционная коллегия

д.мед.н., проф. **Е.Ю. Бибик** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.Н. Волошин** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Л.Н. Иванова** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Г.А. Игнатенко** (Донецк);
д.мед.н., проф. **С.А. Кащенко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.И. Коломиец** (Луганск);
д.хим.н., проф. **С.Г. Кривоколыско** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.И. Лузин** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.В. Мироненко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **И.В. Мухин** (Донецк);
д.мед.н., проф. **Ю.Г. Пустовой** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Г.С. Рачкаускас** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.А. Сиротченко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.В. Симрок** (Ростов-на-Дону, РФ);
д.мед.н., проф. **Я.А. Соцкая** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.П. Тананакина** (Луганск);
д.биол.н., проф. **С.Н. Федченко** (Луганск)

Editorial Board

prof. **E.Yu. Bibik**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.N. Voloshin**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **L.M. Ivanova**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **G.A. Ignatenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk);
prof. **S.A. Kashchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.I. Kolomiets**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **S.G. Krivokolysko**, Chem.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.I. Luzin**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.V. Mironenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **I.V. Mukhin**, M.D., Sci.D. (Donetsk);
prof. **Yu.G. Pustovoy**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **G.S. Rachkauskas**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.A. Sirotchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.V. Simrok**, M.D., Sci.D. (Rostov-on-Don);
prof. **Ya.A. Sotskaya**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.P. Tananakina**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Введение.....</i>	6
----------------------	---

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, АНАТОМИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

<i>Кащенко С.А., Захаров А.А., Семенчук С.Н., Мосин Д.В., Моисеева М.И. Особенности ультраструктуры органов иммун- ной и эндокринной систем в условиях иммуностимуляции.....</i>	8
<i>Левенец С.В., Луговсков Д.А., Нестеренко А.Н., Грищук М.Г. Влияние табачного дыма на морфогенез тимуса половозрелых белых крыс.....</i>	14

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

<i>Алешина Р.М., Лейкина В.В. Иммунологические и патофизио- логические аспекты патогенеза анафилаксии.....</i>	23
<i>Майлян Э.А., Чайковская И.В., Соболева А.А., Глазков И.С., Лесниченко Д.А., Костецкая Н.И. Изменение отдельных иммунных факторов при хроническом генерализованном парадон- тите у женщин в постменопаузе.....</i>	37
<i>Перфильева М.Ю., Бондаренко В.В. Нарушение иммунного статуса у детей больных пневмонией.....</i>	46

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

<i>Азаб Хусейн Ахмед, Торба А.В., Родович В.В., Концев Г.П., Казьмин А.П. Значение ультразвукового доплеровского исследова-</i>	
---	--

ния для получения положительных результатов пункционной биопсии рака предстательной железы.....	56
Берест И.Е., Приставко Т.М., Дорошенко Т.В. Хронические фарингиты, ассоциированные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.....	68
Битюков С.Л. Современные методы и возможности диагностики и лечения острого мезентериального тромбоза. Опыт работы хирургического отделения городской больницы.....	73
Землянский И.Л., Демиденко В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения острого панкреатита.....	79
Землянский И.Л., Ходырев В.Н. Взгляд на современные методы диагностики и лечение перфоративных язв двенадцатиперстной кишки.....	88
Лисовская Т. В., Колтунова А.М., Фетисов И.С. Профилактика репродуктивных потерь у беременных с высоким инфекционным индексом.....	96
Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. Нарушения показателей функции внешнего дыхания у больных пылевой обструктивной болезнью легких с дислипидемией.....	101
Сысойкина Т.В., Кучеренко В.С., Кучеренко С.В., Паращенко А.Н., Голованева Ж.В. Современные методы диагностики амилоидоза сердца: литературные данные и собственные наблюдения.....	111
Торба А.В., Азаб Хусейн Ахмед, Нестайко О.В. Органная недостаточность в результате системного повреждения при остром панкреатите.....	123
Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Холина Е.А., Ковалева И.С., Ковалев В.Б., Пишьева Е.В., Сысойкина Т.В. Липидный спектр крови у больных с коморбидной ишемической болезнью сердца на фоне посттравматического стрессового расстройства.....	141

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДАГОГИКИ В МЕДИЦИНЕ

Агаркова А.А., Коноводова В.Я. Коллективное взаимодействие как основа обучения студентов иностранному языку в медицинском ВУЗе.....	151
--	-----

ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 1 (163) сборника за 2021 год содержит научные статьи сотрудников ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького» и учреждений здравоохранения Российской Федерации и Донбасса.

Сборник рассчитан на специалистов в области клинической иммунологии, медицинской генетики, клинической фармакологии, а также медиков и биологов различных специальностей, которых интересуют современные проблемы клинической и экологической иммунологии, общей биологии и генетики, фитотерапии, фармации.

Редколлегия

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ
БИОЛОГИИ, АНАТОМИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ
ГЕНЕТИКИ**

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ОРГАНОВ ИМУННОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ ИММУНОСТИМУЛЯЦИИ

**С.А. Кашенко, А.А Захаров, С.Н. Семенчук, Д.В Мосин,
М.И.Моисеева**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Иммунная и эндокринная системы образуют единый механизм регуляции гомеостаза, быстро реагирующий на воздействие повреждающих факторов на самых ранних этапах. Значительную роль в этом выполняет тимус [4,8]. В клинике на сегодняшний день широко используется иммуномодулирующая активность пептидов тимуса [5,6]. В литературе достаточно подробно освещены вопросы влияния тимусных факторов на иммунологический статус организма. Однако недостаточно полно изучено действие иммуномодуляторов на морфологическое состояние желез внутренней секреции [1] и органов иммунной системы [2,3,7].

Целью данного исследования было проследить динамику изменения ультраструктуры клеток тимуса, щитовидной железы и коркового вещества надпочечников крыс после введения им тимогена и имунофана.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование проведено на 48 половозрелых белых крысах-самцах с исходной массой тела 130-150 г. Животные находились на стандартном рационе в помещении вивария с использованием всех правил и рекомендаций Европейской конвенции по защите животных, используемых в экспериментальных целях (Страсбург, 1986). Крысы были разделены на группы по 6 животных. Тимоген вводили в дозе 1мкг/кг массы тела на протяжении 10 дней. Имунофан - в/м по 50 мкг, один раз в сутки, пятикратно по схеме (1,3,5,7,9). Выбранные дозировки препаратов были эквивалентны тем, которые используются в клинической практике. Крысы контрольных групп получали физиологический раствор в эквивалентных объемах.

Животных выводили из эксперимента через 7 и 30 суток после завершения инъекций, что согласовано с особенностями фармакокинетики лекарственных средств, а также фазами иммунного ответа. Забор материала для электронномикроскопического исследования проводили по общепринятой методике.

Полученные результаты и их обсуждение

Клеточный состав коркового вещества тимуса представлен двумя основными популяциями: лимфоцитами и клетками эпителиоретикулярной стромы. Ультраструктура большинства лимфоцитов имеет типичное строение: Хроматин в виде глыбок расположен по периферии ядра, тонкий слой цитоплазмы содержит рибосомы и полисомы, митохондрии встречаются редко. Введение тимогена способствует значительному увеличению митотической активности типичных лимфоцитов коркового вещества тимуса как через 7, так и через 30 суток (рис.1, 2).

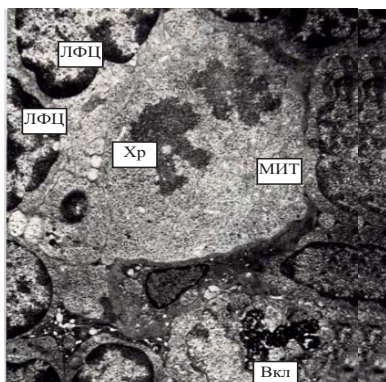


Рис. 1. Коровое вещество тимуса после введения тимогена (7 сут.). Митоз лимфоцита (Мит), хромосомы (Хр) , типичный лимфоцит (ЛФЦ), включения в цитоплазме эпителиоретикулярной клетки (Вкл). x 12000.

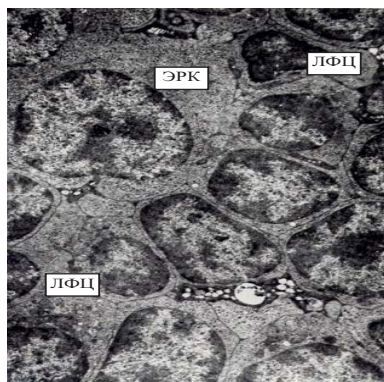


Рис. 2. Коровое вещество тимуса после введения тимогена (30 сут.). Эпителиоретикулярная клетка (ЭРК), лимфоциты (ЛФЦ). x 8000.

Эпителиальные клетки стромы тимуса подразделяются на две популяции – темные и светлые. Темные клетки имеют вытянутую форму и длинные отростки. Ядра у них овальные, плотность хроматина различна, цитоплазма богата тонофиламентами и митохондриями. Встречаются также темные клетки треугольной формы с вакуолизированной цитоплазмой. Светлые эпителиоцит коркового вещества тимуса имеют

округлое ядро с мелкодиспергированным хроматином. Цитоплазма содержит небольшое количество тонофиламентов, мультивезикулярные тельца, короткие фрагменты эндоплазматической сети, хорошо развитый пластинчатый комплекс, электронноплотные гранулы. Этот вид эпителиоретикулоцитов нередко содержит заключенные в цитоплазме дифференцирующиеся Т лимфоциты (эмпериоплез). Наиболее яркой особенностью проявления повышенной реактивности со стороны коркового вещества тимуса, в ответ на введение тимогена, является увеличение сосудистого русла в паренхиме органа.

Ультраструктура щитовидной железы крыс контрольных групп характеризуется тем, что большинство тироцитов имеют призматическую форму со светлыми овальными ядрами, содержащими узкую полосу периферического гетерохроматина. Обращает на себя внимание то, что в апикальной части тироцита кроме митохондрий и большого количества лизосом, встречаются крупные по размерам вакуоли. Мембрана тироцитов, обращенная в полость коллоида, содержит множество микроворсинок, погруженных в коллоид. В паренхиме щитовидной железы встречаются интерфолликулярные островки и многочисленные С-клетки.

Введение препарата имунофана приводит к появлению изменений в тонкой структуре щитовидной железы на 7 сутки наблюдения. Так, преобладают функционально активные тироциты со светлыми ядрами правильной формы и незначительно расширенными цистернами гранулярной эндоплазматической сети. Призматические тироциты образуют некрупные фолликулы, окруженные многочисленными расширенными сосудами. В соединительной ткани щитовидной железы встречаются хорошо различимые С-клетки со светлыми ядрами, а также единичные эозинофилы. Среди фолликулов находится большое количество интерфолликулярных островков, которые содержат как светлые, так и темные тироциты (рис.3). В соединительной ткани органа встречаются также хорошо различимые фибробласты, которые сопровождают кровеносные сосуды.

На 30 сутки выявлена полиморфная картина. Отдельные тироциты в стенке фолликулов имеют ультраструктуру такую же, как и у крыс контрольных групп. В большей же части тироцитов содержится множество крупных коллоидных капель, возле которых расположены многочисленные лизосомы и фагосомы.

Встречаются также единичные клетки с темными ядрами неправильной формы, которые содержат крупные глибки хроматина. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети в них расширены и заполняют практически всю цитоплазму, что придает клеткам «ажурный» вид (рис. 4). В остальных участках цитоплазмы располагаются органеллы: комплекс Гольджи с расширенными ламеллами, отдельные лизосомы и фагосомы. Митохондрии содержат небольшое количество разноориентированных крист. Это указывает на их функциональную напряженность. Иногда в просвете фолликулов среди коллоида обнаруживаются фрагменты тироцитов.

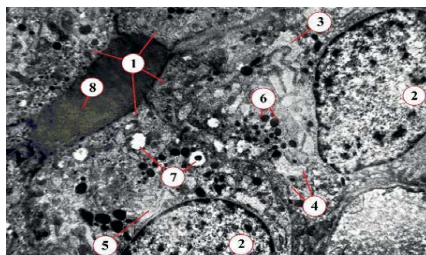


Рис. 3. Фрагмент щитовидной железы животных на 30 сутки наблюдения после применения иммунофана. Микрофолликул. Увеличение $\times 4000$. 1 – тироциты, 2 – ядро, 3 – агранулярная эндоплазматическая сеть, 4 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 5 – комплекс Гольджи, 6 – секреторные гранулы, 7 – лизосомы, 8 – коллоид.

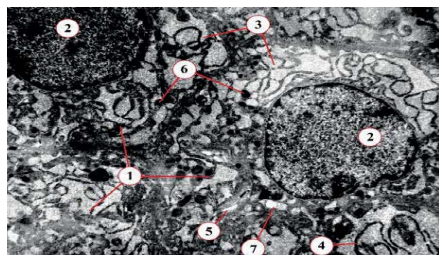


Рис. 4. Интерфолликулярный островок щитовидной железы животных на 30 сутки наблюдения после применения иммунофана. Увеличение $\times 4000$. 1 – интерфолликулярный эпителий, 2 – ядро, 3 – агранулярная эндоплазматическая сеть, 4 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 5 – комплекс Гольджи, 6 – секреторные гранулы, 7 – лизосомы.

На электронограммах пучковой и сетчатой зон надпочечников крыс контрольной группы наблюдается типичная картина ультрамикроскопического строения адренокортикоцитов. Большое количество митохондрий округлой формы с гомогенным матриксом занимают значительную часть поля зрения, встречаются зоны лизиса липидных гранул. Гладкая эндоплазматическая сеть хорошо развита. Синусоидные капилляры заполнены эритроцитами.

После введения иммунофана на 7 день (рис. 5) в сетчатой и пучковой зонах коркового вещества надпочечников наблюдаются адренокортикоциты в разной степени функциональной активности. Ядра отдельных клеток без ядрышек, с извилистыми контурами. Выявляются также клетки с крупными округлыми

ядрами. Митохондрии овальной формы занимают значительную часть объема цитоплазма. Большинство из них содержит везикулярные кристы, но встречаются и трабекулярные. Матрикс имеет гомогенную структуру и среднюю электронную плотность. Эндоплазматическая сеть развита умеренно. Липидные капли содержатся в небольшом количестве. Комплекс Гольджи представлен в большей части ламеллярными структурами.

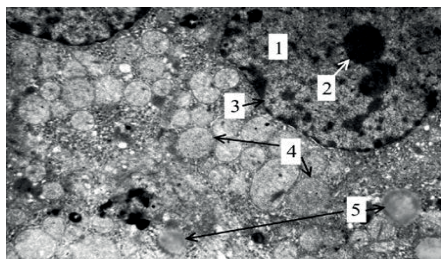


Рис. 5. Фрагмент кортикоцита клубочковой зоны правого надпочечника после применения имунофана (7 сутки). Увеличение: $\times 6000$. 1 – ядро, 2 – ядрышки, 3 – кариолемма, 4 – митохондрии, 5 – липосомы.

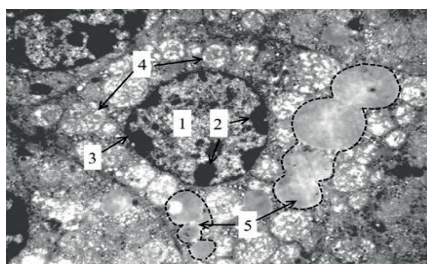


Рис. 6. Фрагмент кортикоцита пучковой зоны правого надпочечника после применения имунофана (30 сутки). Увеличение: $\times 6000$. 1 – ядро, 2 – ядрышки, 3 – кариолемма, 4 – митохондрии, 5 – кластеры липосом.

На 30 сутки наблюдения в цитоплазме адренокортикоцитов накапливается значительное количество липидов, образующих кластерные комплексы (рис. 6). Выявляется множество мелких митохондрий. В отдельных клетках встречаются митохондрии с разрушенными кристами. Вместе с тем объемная доля митохондрий снижается, а доля липидных капель – возрастает, что является косвенным показателем ослабления стератогенной активности адренокортикоцитов.

Выводы

По результатам проведенного исследования установлено, что введение тимогена и имунофана половозрелым крысам влияет на ультрамикроскопическое строение тимуса, щитовидной железы и коркового вещества надпочечников. Выявляются морфологические признаки повышенной функциональной активности органов иммунной и эндокринной систем.

Литература:

1. Кащенко С.А. Морфологическая организация надпочечников белых крыс после иммуномодуляции в эксперименте /С.А. Кащенко, С.Н. Семенчук //Дневник Казанской медицинской школы. – 2018 – Т.20, №2. – С.37-41.

2. Кварацхелия А.Г. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения / А.Г.Кварацхелия, С.В.Клочкова, Д.Б.Никитюк // Журнал анатомии и гистопатологии. 2016 – Т.5. №3.- С.77-83.

3. Кологривова Е.Н. Влияние интраназального применения Имунотифана на активность фагоцитов при комплексной терапии экссудативного среднего отита у детей / Е.Н.Кологривова, Р.И. Плешко, Н.В. Щербик // Медицинская иммунология. – 2020 – Т.22, № 4. – С.741-750.

4. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение/ Е.А. Корнева // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22, № 3. – С.405-418.

5. Косырева А.М. Морфофункциональные изменения тимуса и содержание субпопуляций лимфоцитов в крови у самок крыс Вистар с разной устойчивостью к гипоксии при системном воспалительном ответе/ А.М.Косырева, Д.Ш.Джалилова, О.В. Макарова // Медицинская иммунология. –201. – Т.21, №4. – С.643-652.

6. Петленко С.В. Возможности иммунокоррекции для снижения уровня заболеваемости людей в районах с неблагоприятными профессиональными и экологическими факторами /С.В.Петленко, Е.Г.Головачева, О.И.Афанасьева //Медицинская иммунология. – 2020. –Т.22, №6. – С.1097-1110.

7. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. Учебное пособие Издательство ГЭОТАР-Медиа 2014. 280с.

8. Ярилин А.А., Беляков И.М. Тимус как орган эндокринной системы / А.А.Ярилин, И.М. Беляков // Иммунология.-1996.-№1, С.4-10.

Резюме

Кашенко С.А., Захаров А.А., Семенчук С.Н., Мосин Д.В, Моисеева М.И. Особенности ультраструктуры органов иммунной и эндокринной систем в условиях иммуностимуляции

В публикации приводятся результаты электронномикроскопического исследования тимуса, щитовидной железы и надпочечников лабораторных крыс в эксперименте. Установлено, что терапевтические дозы тимогена и имунофана приводят к появлению морфологических изменений в исследованных органах лабораторных животных. Выявленные морфологические признаки характеризуют усиление функциональной активности иммунной системы и желез внутренней секреции под воздействием препаратов.

Ключевые слова: тимус, щитовидная железа, надпочечники, тимоген, имунофан.

Summary

Kashchenko S.A., Zakharov A.A., Semenchuk S.N., Mosin D.V., Moiseeva M.I. Features of the ultrastructure of the organs of the immune and endocrine systems in conditions of immunostimulation

This publication presents the results of an electron microscopic study of the thymus, thyroid and adrenal glands of laboratory rats in the experiment. It was found out that the therapeutic doses of thymogen and imunofan cause to the appearance of morphological changes in the studied organs of laboratory animals. The revealed morphological signs characterize an increase in the functional activity of the immune system and endocrine glands under the influence of drugs.

Key words: thymus, thyroid gland, adrenal glands, thymogen, imunofan.

Рецензент: д.мед.н., профессор В.И. Лузин

ВЛИЯНИЕ ТАБАЧНОГО ДЫМА НА МОРФОГЕНЕЗ ТИМУСА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ БЕЛЫХ КРЫС

С.В. Левенец¹, Д.А. Луговсков², А.Н. Нестеренко²,
М.Г. Грищук²

¹ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный педагогический
университет»

²ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Иммунная система человека и животных является одной из наиболее реактивных систем организма, быстрореагирующей на воздействие повреждающих факторов. Она возникла на ранних этапах эволюции и ее деятельность основана на узнавании чужеродных антигенов, их разрушении и удалении, что совершенно необходимо для выживания организма [8]. В настоящее время накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что иммунная система во многом определяет устойчивость организма к воздействию химических факторов. Центральными органами иммуногенеза у млекопитающих являются тимус, где происходит образование и размножение Т-лимфоцитов, а также красный костный мозг, в котором образуются и размножаются В-лимфоциты.

Многочисленные эпидемиологические исследования показали связь роста числа заболеваний с влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды. Во многих из этих исследований имеются указания на связь техногенных химических факторов среды обитания с патологией нервной [1] и эндокринной систем [6], йоддефицитными заболеваниями [7], нарушениями репродуктивной сферы [3]. В структуре общей заболеваемости детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях, отмечен высокий уровень аллергических заболеваний. Это связано с неспецифическим влиянием химических веществ в составе атмосферного воздуха, которое приводит к изменению иммунореактивности, так как иммунная система активно участвует в механизме противодействия химическим веществам. Неблагоприятная экологическая обстановка способствует снижению адаптационных возможностей

организма и росту заболеваемости [5]. Более того, по мнению Н.А. Tilson [14], некоторые техногенные химические вещества оказывают комплексное влияние на всю нейроэндокринную систему и все звенья иммунного регуляционного контура.

Цель исследования – изучение органомерических параметров тимуса крыс половозрелого возраста, находившихся в условиях воздействия табачного дыма.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 48 половозрелых белых крысах-самцах с начальной массой тела 130-150 г. Контрольную серию (К) составили интактные животные. В экспериментальную серию (Т) включены животные, у которых изучались органомерические параметры тимуса при воздействии на организм крыс табачного дыма. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». Исследование планировалось в соответствии с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708-н от 23.08.2010 г.) и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях. При содержании животных и выведении их из эксперимента руководствовались законом «О защите животных от жестокого обращения» (01.12.1999). Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», протокол № 3 от 26 апреля 2018 г. Экспериментальное моделирование пассивного курения выполнено в затравочной камере объемом 0,2 м³, в которую помещалась группа, состоящая из 6 крыс. Дым от 3-х сигарет «Прима» через отверстие в стенке камеры нагнетался резиновым баллоном в течение 4 минут. Сеансы воздействия проводились 2 раза в сутки ежедневно. В зависимости от продолжительности опыта животные были разделены на группы: 1, 2, 3, 4 (крысы находились в эксперименте соответственно 7, 15, 30 и 60 дней). Забор тимуса проводился по общепринятым методикам. Тимус взвешивали на весах ВЛР-200 с точностью до 1 мг и определяли его абсолютную (мг) и относительную (мг/100 г массы тела) массу. Изучали длину и наибольшую ширину органа с помощью программы «ImageJ». Предварительно органы фотографировали, используя Video Presenter SVR. Определение размеров тимуса проводили с точностью до 0,01 мм.

Данные обрабатывались с применением методов вариационной статистики в программе «Statistica 10.0». Достоверной считали статистическую ошибку при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Абсолютная масса тимуса крыс 1 группы серии Т составила 357,50 мг, что недостоверно отличалось от контроля на 3,26% ($p>0,05$). Во 2, 3 и 4 группах данный показатель отличался от значений контрольной серии на 6,83% ($p<0,05$), 10,09% ($p<0,05$) и 9,34% ($p<0,05$) соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Показатели абсолютной массы тимуса крыс (n=48)

Серия	Группа	М	min	max	sd	cv	m
К	1	357,50	340,00	379,00	12,94	3,62	5,28
	2	363,33	326,00	386,00	21,71	5,98	8,86
	3	340,00	309,00	382,00	28,12	8,27	11,48
	4	310,50	287,00	335,00	21,07	6,79	8,60
Т	1	345,83	336,00	361,00	9,39	2,72	3,83
	2	338,50*	330,00	352,00	8,19	2,42	3,34
	3	305,67*	282,00	330,00	20,89	6,83	8,53
	4	281,50*	256,00	316,00	23,16	8,23	9,45

Примечание: здесь и далее М – среднее значение; min – наименьшее значение; max – наибольшее значение; sd – стандартное отклонение; cv – коэффициент вариации; m – ошибка средней; * – статистически достоверная разница с показателями контроля при $p<0,05$.

В меньшей степени изменениям подвергался показатель относительной массы тимуса экспериментальных животных. Достоверные отличия от показателей соответствующей группы серии К были обнаружены только в 4 группе – 8,21% ($p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели относительной массы тимуса крыс (n=48)

Серия	Группа	М	min	max	sd	cv	m
К	1	127,55	114,52	135,46	7,58	5,94	3,09
	2	109,14	99,23	122,53	9,03	8,27	3,69
	3	112,79	110,00	117,38	2,80	2,48	1,14
	4	105,49	100,27	111,86	3,83	3,63	1,56
Т	1	129,30	119,45	139,46	8,77	6,78	3,58
	2	103,55	100,99	107,77	2,57	2,48	1,05
	3	107,21	96,25	113,86	6,37	5,95	2,60
	4	96,82*	88,03	108,69	8,01	8,27	3,27

Данные, отражающие динамику изменения длины тимуса крыс, представлены на рис. 1. Этот показатель у крыс серии Т через 7, 15

и 30 дней воздействия на организм крыс табачным дымом менялся незначительно, хотя и была ниже контроля на 2,44% ($p>0,05$), 2,22% ($p>0,05$) и 6,19% ($p>0,05$). Напротив, в 4 группе экспериментальных животных он составил 11,85 мм, что было ниже контрольных данных на 9,38% ($p<0,05$) (рис. 1).

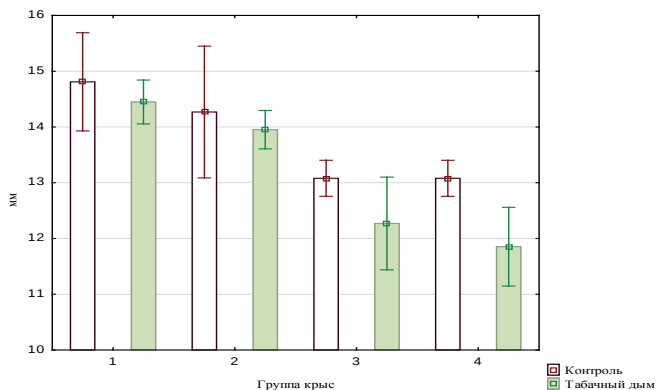


Рис. 1. Динамика изменения длины тимуса крыс. Отрезки показывают ± 1 стандартное отклонение.

Существенных изменений со стороны ширины тимуса влияние табачного дыма не оказывало. Максимальная разница с контрольными показателями была определена в 1 и 4 группах наблюдения – 3,66% ($p>0,05$) и 3,81% ($p>0,05$) соответственно (рис. 2).

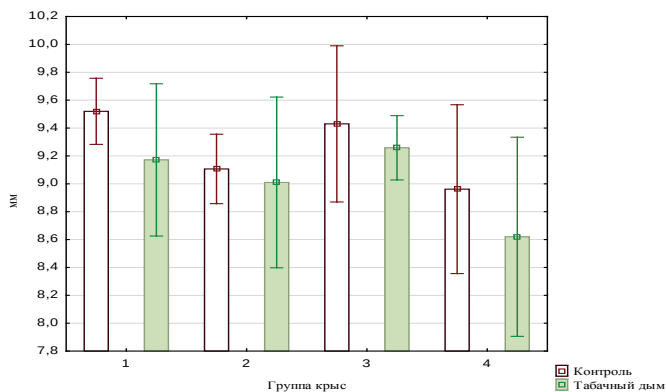


Рис. 2. Динамика изменения ширины тимуса крыс. Отрезки показывают ± 1 стандартное отклонение.

Экстремальные факторы различного рода, воздействующие на организм, запускают компенсаторно-адаптационные механизмы, которые соответствующим образом изменяют обмен веществ и функциональное состояние органов и тканей. Однократное или кратковременное воздействие этих факторов, как правило, не приводит к стабильной перестройке механизмов регуляции гомеостаза, тогда как длительный и многократный стресс может стать основой стрессиндуцированного развития патологии [10]. Известно, что к одному из главных эндокринных звеньев в ответ на внешние воздействия и формирование адаптации организма относят активацию симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы [2, 12]. Однако и другие звенья эндокринной регуляции (гонадная, тиреоидная) играют далеко не последнюю роль в обеспечении адаптационного ответа организма на стрессорные воздействия [4, 9].

Основное внимание при изучении влияния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на иммунную систему уделяется изучению роли АКТГ и, в еще большей степени, глюкокортикоидным гормонам. Для понимания иммуномодулирующей активности АКТГ необходимо учитывать не только его прямое действие, но и потенциальные опосредованные (непрямые) эффекты. Последние могут реализовываться двумя путями: первый – через индукцию кортикостероидов и второй – через вторичную трансформацию в меланоцит-стимулирующий гормон [13]. Этот гормон рассматривается в качестве противовоспалительного пептида, что и определяет его роль в регуляции иммунной системы [11], имеются также сведения об иммуносупрессивной роли этого нейропептида, наряду с АКТГ [13]. К прямым иммунотропным эффектам АКТГ можно отнести ингибирование антителопродукции.

Выводы

1. Воздействие на организм половозрелых белых крыс табачного дыма приводит к уменьшению абсолютной массы тимуса.
2. Относительная масса вилочковой железы крыс, подвергавшихся влиянию табачного дыма, статистически достоверно уменьшается в сравнении с контролем через 60 дней воздействия исследуемого фактора.
3. Влияние табачного дыма приводит к уменьшению размеров тимуса.
4. Выраженность органомерических изменений зависит от продолжительности действия изучаемого фактора.

Литература

1. Баттакова Ш.Б. Влияние факторов окружающей среды на развитие заболеваний нервной системы населения / Ш.Б. Баттакова, У.А. Аманбеков, Г.А. Миянова, М.А. Фазылова // ЗНУСО. - 2013. №3(240). - С. 9-11.
2. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакуина, М.А. Уколова. Ростов-на-дону: Издательство Ростовского ун-та, 1990. - 223 с.
3. Голиков Р.А. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) / Р.А. Голиков, Д.В. Суржиков, В.В. Кислицына, В.А. Штайгер // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2017. - № 5 - С. 20-31.
4. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / Л.Н. Горобец. М.: Медпрактика-М, 2007. - 312 с.
5. Даутов Ф.Ф., Хакимова Р.Ф., Юсупова Н.З. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на аллергическую заболеваемость детей в крупном промышленном городе / Ф.Ф. Даутов, Р.Ф. Хакимова, Н.З. Юсупова // Гигиена и санитария. - 2007. - № 2. - С. 10-12.
6. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р.В. Кубасов // Вестник РАМН. - 2014. - №9-10. - С. 102-109.
7. Рослякова Е.В. Роль факторов среды обитания в формировании риска йоддефицитных заболеваний / Е.В. Рослякова // Здравоохранение Российской Федерации. - 2009. - № 3. - С. 30-34.
8. Сапин М.Р. Иммунные структуры пищеварительной системы / М.Р. Сапин. М.: Медицина, 1987. - 224 с.
9. Cameron J.L. Stress and Reproduction. Encyclopedia of Hormones / H.L. Henry, A.W. Norman (eds.). USA: Academic Press. 2003. - P. 433-435.
10. Larzelere M.M. Stress and death / M.M. Larzelere, G.N. Jones // Primary Care: Clinics in Office Practice. - 2018. - Vol.35(4). - P. 839-856.
11. Lipton J.M. Mechanisms of anti-inflammatory action of alpha-MSH peptides: in vivo and in vitro evidence / J.M. Lipton, H. Zhao, T. Ichiyama [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1999. - Vol. 885. - P. 173-182.
12. Selye H. Stress without distress/ H. Selye. Philadelphia, USA: Lippincott, 1974. - 171 p.
13. Smith E.M. Immunosuppressive effects of corticotropin and melanotropin and their possible significance in human immunodeficiency virus infection / E.M. Smith, Jr. T.K. Hughes, F. Hashemi, G.B. Stefano // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 1992. - Vol. 89. - P. 782-786.
14. Tilson H.A. New Horizons: Future Directions in Neurotoxicology / H.A. Tilson // Environmental Health Perspectives. - Vol. 108, Suppl 3. - P. 439-441.

Резюме

Левенец С.В., Луговсков Д.А., Нестеренко А.Н., Гришчук М.Г. Влияние табачного дыма на морфогенез тимуса половозрелых белых крыс.

Работа выполнена на 48 половозрелых белых крысах-самцах с начальной массой тела 130-150 г. Контрольную серию составили интактные животные. В экспериментальную серию включены животные, у которых изучались органо-метрические параметры тимуса при воздействии на организм крыс табачного дыма. Экспериментальное моделирование пассивного курения выполнено в затравочной камере объемом 0,2 м³, в которую помещалась группа, состоящая из 6 крыс. Дым от 3-х сигарет «Прима» через отверстие в стенке камеры нагнетался резиновым баллоном в течение 4 минут. Сеансы воздействия проводились 2 раза в сутки ежедневно. В зависимости от продолжительности опыта животные были разделены на группы: 1, 2, 3, 4 (крысы находились в эксперименте соответственно 7, 15, 30 и 60 дней). Определяли абсолютную (мг) и относительную (мг/100 г массы тела) массу тимуса. Изучали длину и наибольшую ширину органа с помощью программы «ImageJ». Воздействие на организм половозрелых белых крыс табачного дыма приводит к уменьшению абсолютной массы тимуса во 2, 3 и 4 группах крыс на 6,83% ($p < 0,05$), 10,09% ($p < 0,05$) и 9,34% ($p < 0,05$) соответственно. Относительная масса тимуса статистически достоверно уменьшается в сравнении с контролем через 60 дней воздействия исследуемого фактора. Длина тимуса при воздействии на организм табачного дыма в течение 60 дней уменьшается на 9,38% ($p < 0,05$). Выраженность органо-метрических изменений зависит от продолжительности действия изучаемого фактора.

Ключевые слова: тимус, крыса, табачный дым, масса, размер.

Summary

Levenets S.V., Lugovskov D.A., Nesterenko A.N., Gryshchuk M.G. Influence of tobacco smoke on the morphogenesis of adult white rats thymus.

The work was performed on 48 adult white male rats with an initial body weight of 130-150 g. The control series consisted of intact animals. The experimental series included animals in which the organometric parameters of the thymus were studied when the rats were exposed to tobacco smoke. Experimental modeling of passive smoking was carried out in a seed chamber with a volume of 0.2 m³, in which a group of 6 rats was placed. Smoke from 3 "Prima" cigarettes was pumped through a hole in the chamber wall with a rubber balloon for 4 minutes. Sessions of exposure were carried out 2 times a day every day. Depending on the duration of the experiment, the animals were divided into groups: 1, 2, 3, 4 (the rats were in the experiment for 7, 15, 30 and 60 days, respectively). Determined the absolute (mg) and relative (mg / 100 g of body weight) thymus weight. The length and maximum width of the organ were studied using the "ImageJ".

Exposure of adult white rats to tobacco smoke leads to a decrease in the absolute weight of the thymus in groups 2, 3 and 4 of rats by 6.83% ($p < 0.05$), 10.09% ($p < 0.05$) and 9.34% ($p < 0.05$), respectively. The relative weight of the thymus is statistically significantly reduced in comparison with the control after 60 days of exposure to the investigated factor. Thymus length when exposed to tobacco smoke for 60 days decreases by 9.38% ($p < 0.05$). The severity of organometric changes depends on the duration of the studied factor.

Key words: thymus, rat, tobacco smoke, weight, size.

Рецензент: д.мед.н., доцент А.А. Захаров

**ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ
И КЛИНИЧЕСКАЯ
ИММУНОЛОГИЯ И
ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АНАФИЛАКСИИ****Р.М. Алешина, В.В. Лейкина***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Актуальность проблемы. Согласно международного согласительного документа Всемирной ассоциации аллергологов WAO (2011) анафилаксия (АФ) определена как «тяжелая жизнеугрожающая генерализованная системная реакция гиперчувствительности» или согласно публикаций экспертов ЕААСИ (2007-2014) - это «тяжелая аллергическая реакция, которая характеризуется быстрым началом развития и может привести к смерти» [12,13,24,29,33]. АФ (от греч. «ана» - возвратное действие и «philaxis» - защита, т.е. «беззащитность») вначале считалась экспериментальным феноменом, однако в последующем она была описана и у человека.

В связи с повсеместным ростом аллергических заболеваний (АЗ) во всем мире отмечается также и учащение случаев анафилактических реакций, причем с летальным исходом [2,3,7-10,29,31 и др.]. Как правило, они клинически проявляются вначале «малыми» симптомами, такими как зуд кожи, дискомфорт в груди, затрудненное дыхание, затем появляются высыпания на коже типа крапивницы, возникает ринорея, бронхоспазм, в дальнейшем в результате падения артериального давления (АД) у больных появляются головокружение, тахикардия, потеря сознания. События быстро развиваются в течение нескольких минут, трудно прогнозируемые, и часто угрожают жизни пациента. Самым тяжелым клиническим проявлением АФ является анафилактический шок (АШ), современное определение которого трактуется как «острая генерализованная немедленная аллергическая реакция (АР), возникающая на повторное поступление в организм аллергена, в результате которой выделяются медиаторы, вызывающие угрожаемые для жизни нарушения деятельности жизненно важных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной системы и др.)» [3]. Скорость развития подобного состояния и его тяжесть создает затрудне-

ния у врачей в плане быстрой его диагностики, принятия решения о немедленной медицинской помощи, прогнозирования дальнейшего развития и тактики ведения больных с АФ [4,9,12,23,24,29,31,33].

Имеющиеся данные о распространенности АФ являются частот неточными, так как оценить долю анафилактических реакций в структуре АЗ не представляется возможным. Рабочая группа Американской Коллегии Аллергологии, Астмы и Иммунологической Эпидемиологии Анафилаксии суммировала результаты международных исследований последних десятилетий и пришла к заключению, что всеобщая частота эпизодов АФ, находится между 30 и 950 случаев на 100 тысяч человек в год. Анализ данных различных эпидемиологических исследований, показал, что распространенность АФ в популяции колеблется от 1,21 до 15,04%, заболеваемость – 10-20 случаев на 100 тысяч жителей в год, летальность – 0,047 случаев на 100 тысяч населения. Тяжелый шок развивается в 1-3 случаев на 10 тысяч населения, показатель смертности менее 1%. Риск смерти, возрастает у пациентов с бронхиальной астмой (БА), особенно, если БА плохо поддается терапии или у астматиков, у которых не проводилась терапия адреналином, или она была отсрочена, а также у лиц, принимавших β -блокаторы, ингибиторы АПФ, седативные средства, антидепрессанты в сочетании с алкоголем [18,29,31,33].

Что касается патогенеза этой острой генерализованной реакции на аллергены и другие патогены, то он может быть иммунологически опосредованным и неиммунным – неспецифическим. Оба варианта отражают явление гиперчувствительности к аллергенам или другим патогенам (холод, физическая нагрузка, некоторые лекарства) [4,12,33]. Данные об АФ часто публикуются без идентификации патогенетических механизмов. Изучение иммунологических и патофизиологических аспектов ее формирования является одной из сложных и актуальных проблем современной медицины. Актуальность проблемы состоит в необходимости углубленного изучения процесса сенсибилизации населения, знание которого даст возможность практикующим врачам своевременно диагностировать АФ, профессионально оказывать медицинскую помощь при первых ее симптомах и предотвратить грозное осложнение в виде АШ.

Иммунологические механизмы анафилаксии. К настоящему времени сформировалась научная точка зрения о патогенезе анафилактической реакции как о процессе каскада иммунологи-

ческих и патохимических реакций в ответ на антигенный стимул, индуцированных медиаторами тканевых базофилов (тучных клеток) и базофилов крови [3,4,6,12,17,29,38]. Установлено, что иммунопоэз при АР определяется взаимодействием трех клеточных систем: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов, и в зависимости от вариантов кооперации между ними возможно либо развитие толерантности к аллергену, либо индукция иммунологического ответа (по Р.В. Петрову). Формирование же сенсibilизации организма начинается с антигенной стимуляции Т-лимфоцитов и продукции ими гуморальных факторов, которые оказывают регулирующее влияние на В-лимфоциты, индуцируя их специфический ответ, а именно синтез IgE. Есть данные о том, что IgE усиливают презентацию антигена В-лимфоцитам, могут модулировать ответ Т- и В-лимфоцитов. Высокий уровень сывороточного IgE у больных с АЗ сочетается со снижением содержания в крови Т-супрессоров, что свидетельствует об отмене специфического супрессорного эффекта Т-лимфоцитов, контролирующих синтез специфических IgE-антител к аллергенам. В эксперименте получены доказательства супрессорного и хелперного влияния Т-лимфоцитов на В-лимфоциты [4,9,12,23,33].

Согласно результатам современных исследований способность организма к гиперпродукции IgE генетически обусловлена [9,11,15,16]. Доказано, что это свойство наследуется по рецессивно-доминантному типу и является необходимым условием формирования аллергии к экзоаллергенам. Генетический контроль синтеза специфических IgE осуществляется генами иммунного ответа (Ir-гены), сцепленными с главным локусом гистосовместимости HLA (Human leukocyte antigen) [6,9,12 и др.]. Исследователи предполагают участие в этом процессе около 20 генов, и развитие аллергии зависит от набора генов, который передается по наследству, и их пенетрантности. Условно они разделены на классы: I класс – гены, в общем предрасполагающие к развитию атопии и увеличению общего IgE; II класс – гены, влияющие на специфический IgE; III класс – гены, влияющие на бронхиальную гиперреактивность; IV класс – гены, определяющие неIgE-ответ в виде воспаления. Так, еще по данным L. Jager (1990), показатель частоты случаев семейного аллергического ринита колебался в пределах от 35 до 80%, бронхиальной астмы у детей – 40-70%, у взрослых – 40-60%, чему есть подтверждения и в современных публикациях [1,3,14,17]. У 0,1- 0,2% населения

на стимуляцию синтеза IgE оказывает влияние врожденная неполноценность системы синтеза IgA. Так, врожденный дефицит секреторного IgA способствует более легкому проникновению аллергена в организм через слизистые оболочки и развитию АР. У детей с таким иммунодефицитом возникают частые АР со стороны пищевого канала и респираторного тракта [9,12,16]. Таким образом, возникновение сенсibilизации, в первую очередь, зависит от генетических особенностей иммунитета, которые формируют различную чувствительность организма к действию однотипного аллергенного стимула: либо повышенную восприимчивость к АЗ, либо другие типы гиперреактивности (аутоиммунные и др.) [18]. Однако реализация наследственной предрасположенности невозможна без воздействия на организм факторов окружающей среды, что является также немаловажным для развития клинической манифестации АФ [1,24,26,35].

Способность же к клинической реализации АФ формируется уже в период сенсibilизации. Цепь иммунологических реакций, ведущих к развитию повышенной чувствительности после попадания антигена (аллергена) в организм, возникает в течение нескольких дней (7-14) или месяцев, соответствующих периоду сенсibilизации. Исследователями выделен ряд последовательных стадий в иммунологических процессах и в процессах, индуцированных медиаторами тучных клеток [4,6,12,24,34]. Во-первых, возникновение АР зависит от частоты контакта с аллергеном, в результате которого происходит синтез иммуноглобулинов Е и их поступление в кровеносное русло (начало I фазы аллергического процесса – иммунологической, по А.Д. Адо). Они, связываясь своими Fc-фрагментами с высокоаффинными рецепторами тучных клеток соединительной ткани и/или базофилов крови, делают их способными реагировать на аллерген и быть к нему высокочувствительными. При повторном контакте с аллергеном происходит его связывание посредством Fab-фрагментов с двумя рядом расположенными молекулами IgE на поверхностях тучных клеток (конец I фазы АР). Причем, тучные клетки больных АЗ значительно активнее, чем клетки здоровых лиц, фиксируют на своей поверхности IgE [18]. Подобное взаимодействие аллергена и IgE-антител индуцирует трансмембранный сигнал, который уже в течение минуты активирует базофил через src-тирозинкиназы. В результате повторного контакта аллергена с IgE, уже связанными с тучными клетками и базофилами, гранулы последних передвигаются по направлению к

периферии клетки и покидают ее через поры мембраны. Этот процесс дегрануляции не сопровождается разрушением мембраны, клетки сохраняют свою жизнеспособность, т.е. через их мембрану в кровь начинают поступать медиаторы аллергии (раннее начало II фазы аллергического процесса - патохимической). Ими являются биологически активные вещества (БАВ), а именно: гистамин, лейкотриены, триптаза, простагландины, тромбоцит-активирующий фактор (с выделением серотонина), факторы хемотаксиса для эозинофилов и нейтрофилов, группа интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8), вовлекающих другие лейкоциты. Выделившиеся медиаторы приводят к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, сосудов, кишечника, усилению секреции слизистых оболочек, бронхиальной слизи, увеличению сосудистой проницаемости и др., что формирует симптоматику ранней фазы острой анафилактической реакции, которая развивается от нескольких минут до часа (III фаза АР - патофизиологическая стадия, т.е. стадия клинических проявлений).

Кроме того, возможно развитие двухфазных анафилактических реакций, когда симптомы АФ появляются вновь через 3-4 часа, иногда через 8 часов без повторного воздействия аллергена - поздняя фаза АР. Этот процесс обусловлен усилением экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии (молекул ICAM-1, ICAM-2, CD11/CD18, Е-селектина и др.) с последующей экзоваскулярной миграцией. В этот процесс вовлекаются эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и другие клеточные элементы. Так, Н.М. Бережная и соавт. (2005) считают, что эозинофилы, не только важный фактор поддержания иммунологического и тканевого гомеостаза, но вместе с базофилами являются основными компонентами формирования аллергической патологии [5]. Другими исследователями гиперэозинофилия также рассценивается как фактор риска возникновения АР в предварительно сенсibilизированном организме [3,6,9,12,17,35]. Известно, что эозинофилы продуцируют фактор, усиливающий цитотоксичность - ECEF (eosinophil cytotoxicity enhancing factor), кроме этой биологической функции, он обладает способностью усиливать прикрепление эозинофилов к мишени и увеличивать выделение метаболитов арахидоновой кислоты. Также эозинофилы продуцируют большое количество других и не менее активных биологических веществ, содержащихся в гранулах. В первую очередь, это группа белков, участвующих в реализации цитотоксичности: большой основной белок эозинофилов,

эозинофильный катионный белок, X-белок, пероксидаза. Кроме них, гранулы эозинофилов содержат и другие БАВ: гистаминазу, эозинофильный нейротоксин, простагландины, фосфолипазу Д, коллагеназу, лизоцим, и др. Одно из центральных мест в цитотоксичности эозинофилов занимает антителозависимая цитотоксичность, в индукции которой большую роль играют IgE. Цитотоксичность эозинофилов может осуществляться и посредством ФНО α с участием пероксидазы, поэтому при гиперэозинофилии повышение уровня ФНО α приводит к повреждению собственных тканей. Эозинофилы, подобно макрофагам, также могут способствовать лизису клеток-мишеней с помощью кислородных метаболитов и NO [5].

Источниками БАВ являются и другие гранулоцитарные лимфоциты – базофилы. Они продуцируют многие цитокины и продукты содержимого гранул: ИЛ-4, ИЛ-3, ИЛ-8, ФНО α и др., а также большие количества гистамина, кислые мукополисахариды (гепарин, гиалуроновую кислоту, хондроитин-сульфат и др.), лейкотриены, триптазу, фактор, обуславливающий выделение гистамина HRF (histamine releasing factor) и т.д. [5]. Под влиянием этих медиаторов развиваются симптомы поздней фазы АФ, которая характеризуется развитием клеточного воспаления, разрушением эпителия, гиперсекрецией слизи, сокращением бронхов и др.

В иммунопатогенезе АФ могут принимать участие и антитела класса IgG, одни субклассы которых (IgG4) подобно IgE «вооружают» базофилы и тучные клетки для взаимодействия с аллергеном, а другие образуют с ними иммунные комплексы, которые активируют комплемент, т.е. также запускается немедленная реакция – иммунокомплексный тип АР. Медиаторы, образовавшиеся в результате активации комплемента, в первую очередь – это С3а, С5а-анафилотоксин, количественно и качественно дополняют БАВ, которые выделяются в процессе дегрануляции тучных клеток и базофилов крови. Так, анафилотоксин стимулирует высвобождение гистамина из тучных клеток. Также может активироваться и фактор Хагемана (XII фактор свертывающей системы), который переводит плазминоген в плазмин. Последний вызывает фибринолиз и расщепляет активный фактор Хагемана, фрагменты которого переводят каликреиноген в каликреин (кининоген), который служит источником образования кининов, в частности брадикинина [3,6,18,26,35,38]. Иммунокомплексный тип АР лежит в основе анафилактических

сывороточных реакций, а также отсроченных осложнений при АШ со стороны внутренних органов (миокардита, гломерулонефрита, гепатита, демиелинизирующих процессов и др.), часто возникающих спустя 6-12 часов (например, при ужалении насекомыми) и проявляющихся геморрагическими и некротизирующими процессами: ангиитом, синдромом Шенлейн-Геноха и др. [9,12,17,25,30].

Следует отметить, что классическим в аллергологии считается возникновение АФ на повторное поступление аллергена в организм, т.к. необходим период сенсibilизации к аллергену. Однако этот период клинически зафиксировать не представляется возможным, так как человек может постепенно сенсibilизироваться при поступлении аллергена с пищей, с косметическими средствами, продуктами пчеловодства, у лиц, постоянно контактирующих с животными, у медработников при контакте с лекарственными средствами, у лиц, часто принимающих лекарства. В подобных случаях АФ может возникнуть при первом введении аллергена в организм больного, уже предварительно сенсibilизированного, либо в случае феномена псевдоаллергии [12,13,20,22,26,31 и др.].

Псевдоаллергические реакции (ПАР) могут быть основой патогенеза АФ, но они формируются вследствие неиммунологических механизмов активации мастоцитов и базофилов, т.е. без участия реакции антигена с антителом. ПАР могут возникать при введении обезболивающих средств, миорелаксантов в анестезиологии, Rh-контрастных веществ, НПВС, цитостатиков, при употреблении пищевых продуктов – гистаминсодержащих и гистаминолибераторов, при воздействии холодового фактора, либераторов серотонина, при перегревании, инсоляции, во время физической нагрузки и др. Эти факторы участвуют в IgE-независимой дегрануляции тучных клеток и базофилов крови, т.е. при отсутствии антителообразования, характерного для I фазы аллергического процесса. Количество вещества, вызвавшего ПАР, как правило, значительное, в отличие от истинной АР, при которой оно может быть «крайне малым». Но, например, в основе АФ, возникшей при ужалении насекомым, могут формироваться реакции как аллергического, так и псевдоаллергического характера. Клинические же проявления истинных АР и ПАР являются идентичными [18], так как их симптомы определяются только БАВ.

Среди БАВ, в первую очередь, следует отметить роль гистамина в инициации симптомов АФ [21]. Гетерогенность рецепторов к гис-

тамину, была открыта в 40-е – 80-е годы XX века (H-1,2,3-рецепторы) и в первое десятилетие XXI века (H-4-рецепторы). Доказано, что прежде всего гистамин является нейромедиатором центральной нервной системы, и в ее клетках обнаружены рецепторы к гистамину всех четырех типов. Гистамин считают регулятором адаптации по причине его участия в продукции кортикотропина, а также нейрогуморальной регуляции тонуса гладких мышц в сосудах и органах. Адреналин, который выделяется вследствие рефлекторного возбуждения мозгового вещества надпочечников под влиянием гистамина, вызывает спазмы артериол и тахикардию, повышает АД, способствует спазму гладких мышц органов (бронхиального дерева, кишечника). Действие гистамина вызывает расширение капилляров, застой крови в них, что приводит к увеличению проницаемости их стенок, выходу плазмы из сосудов, отеку близлежащих тканей, сгущению крови и понижению АД. К тому же гистамин является непосредственным вазоактивным веществом, поскольку он влияет на высвобождение активного вазодилататора – оксида азота. Гистамин также играет важную роль и в возникновении воспаления любой этиологии, и в его ограничении путем активации им разрастания соединительной ткани в паренхиматозных органах. Являясь иммунорегулятором, он увеличивает антигенпрезентирующую способность клеток, активизирует В-лимфоциты и Т-хелперы, стимулирует продукцию интерферона- α , экспрессию молекул клеточной адгезии эозинофилов и нейтрофилов [5]. Не менее важное значение имеет участие гистамина в регуляции секреции желез, он вызывает активацию секреции пищевых и экскреторных желез, что проявляется усилением секреции желудочного сока. Изучено действие гистамина и на деятельность сердечно-сосудистой системы, в которой так же найдены рецепторы к нему всех четырех типов, разбросанных неравномерно, активация или угнетение которых вызывают сложные, иногда противоположные эффекты [37]. По мнению ученых, рецепторная система гистамина построена аналогично адренергической, но в меньшей степени. Описано, что гистамин имеет позитивное инотропное и хронотропное действие, в желудочках сердца стимулирует аденилатциклазу, вызывает коронарную вазодилатацию или вазоконстрикцию, угнетает выброс катехоламинов из симпатических нейронов сердца. То-есть эффекты стимуляции H-2-рецепторов соответствуют β -адренергическим, а

H-1-рецепторов – α -адренергическим. Известно аритмогенное действие гистамина, которое индуцируется замедлением атриовентрикулярной проводимости (H-1) и повышением активности синусового узла и желудочковой возбудимости (H-2). Кроме этого, имеет патофизиологическое значение не прямой аритмогенный эффект гистамина, вызванный ишемией вследствие гистамин-индуцированного вазоспазма. Влияние гистамина на сердечно-сосудистую систему обусловлено также и его вазоактивным компонентом. Так, он повышает проницаемость сосудистой стенки через повреждение эндотелиального барьера, и регулирует высвобождение активного дилататора оксида азота эндотелиальными клетками [32].

Несмотря на то, что гистамин хотя и является универсальным регулятором многих жизненно необходимых процессов, он не циркулирует в свободном состоянии в значительном количестве. В небольшом количестве он есть в крови и других биологических жидкостях, а также в клетках легких, кожи, пищевого канала, слюнных железах и др. Сохраняется гистамин в неактивном состоянии в гранулах клеток крови (базофилах, эозинофилах, в меньшей мере в тромбоцитах) и в тучных клетках соединительной ткани, откуда при необходимости может быстро освобождаться в процессе их дегрануляции и обеспечивать системность его действия [19,21,23,27,28 и др.]. Однако, механизмы процессов дегрануляции с высвобождением гистамина до сих пор остаются недостаточно изученными. Процесс является довольно сложным по причине наличия на тучных клетках и базофилах всех четырех типов гистаминовых рецепторов. Участие же гистамина в АФ объясняется фактом появления в крови его излишков, обусловленных нарушением нейроэндокринных взаимодействий и тонуса гладких мышц сосудов и органов. Различие клинических эффектов гистамина определяет вид рецепторов, на которые он воздействует. На сегодняшний день установлено, что активация H1-рецепторов приводит к возникновению АЗ [19,28]. Однако, гистамин при большом количестве выброса в кровь оказывает влияние на все виды рецепторов и этим механизмом обеспечивается системность клинических проявлений АФ.

Таким образом, основным иммунологическим механизмом АФ является синтез IgE (в ответ на поступление в организм аллергена) с образованием иммунных комплексов, которые затем фиксируются на базофилах крови и тучных клетках, в результате чего происхо-

дит высвобождение из них гистамина и других БАВ. Иммунорегуляция синтеза IgE осуществляется кооперацией клеток Т-звена иммунитета. При АФ чаще всего иммунологические процессы обеспечиваются генетическим контролем.

Патофизиологические механизмы анафилаксии. Патологические процессы при АФ обусловлены многочисленными эффектами БАВ и особенно выражены при АШ. Так, центральным звеном патогенеза при АШ является снижение тонуса стенок кровеносных сосудов, уменьшение кровотока, ведущее к тяжелым, часто необратимым последствиям. Расслабление тонуса артериальных сосудов, спазм сосудов портальной венозной системы приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу. Одновременно в ходе развития АР активируется кининовая система крови, образующиеся кинины способствуют снижению АД и повышению сосудистой проницаемости. Дисфункция эпителия, паралитическая дилатация венозных сосудов приводят к депонированию в них большого количества крови, повышению выхода ее за пределы кровеносного русла [23,25,34]. Объем циркулирующей крови резко уменьшается, параллельно критически продолжает снижаться АД. Одновременно быстро повышается активность факторов свертывания крови, формируются микротромбы, развивается ДВС-синдром. Все это ведет к нарушению перфузии тканей и развитию гипоксии (аноксии) тканей.

Известно, что по принципу безусловного рефлекса происходит сужение пре- и посткапиллярных сосудов, ведущее к повышению АД. Но в экстремальной ситуации, а именно при АШ, этой физиологической реакции недостаточно для поддержания АД, в результате происходит дальнейшее уменьшение притока крови в капилляры и ухудшение питания тканей, возникает и прогрессирует ацидоз. В связи с повышенной чувствительностью капилляров (в большей степени прекапиллярных отрезков) к ацидозу и гипоксии спазм их быстро сменяется парезом, а посткапиллярные (венулярные) сфинктеры более устойчивы к этому влиянию и остаются какое-то время в состоянии тонического сокращения. В результате кровь, притекающая в капиллярное русло, депонируется в нем, обедняется кислородом, что ведет к еще большей степени тканевой гипоксии, метаболическому ацидозу и уменьшению венозного возврата крови к сердцу. При гипоксии не поддерживается градиент концентрации клеточных и внутриклеточных катионов и, как результат, натрий входит в клетки, а внутриклеточные метаболиты выходят

в экстраваскулярное пространство, создавая резкое увеличение содержания калия в плазме. Все эти нарушения быстро нарастают при ухудшении удаления различных метаболитов по причине снижения оттока лимфы и венозной крови. Возникший метаболический ацидоз ухудшает функцию легких, что может осложниться дыхательным ацидозом и гипоксией, усугубляя уже наступившие нарушения различных систем и тканей. Метаболизм клеток переключается на анаэробные пути окисления с гиперпродукцией молочной кислоты, что ведет к усилению ацидоза и включению следующего защитного механизма, а именно раскрытию артерио-венозных шунтов для обеспечения равновесия сброса крови в помощь остающимся еще суженными посткапиллярам. В сложившихся условиях кровоснабжение тканей продолжает еще больше нарушаться [9,17,31 и др.].

Одновременно включаются факторы антишоковых механизмов. Например, в ходе активации эозинофильные гранулоциты высвобождают ферменты, тормозящие анафилактическую реакцию и уменьшающие последствия ее повреждающей силы. Так, арилсульфатаза инактивирует лейкотриены, гистаминаза разрушает гистамин, фосфолипаза Д нейтрализует тромбоцитарноактивирующий фактор, простагландин Е снижает выделение гистамина, что препятствует дальнейшей секреции первичных медиаторов АФ из клеток-мишеней и снижает чувствительность гладких мышц к их сокращению. Снижение функциональной активности эозинофилов ведет к дефекту в фагоцитозе и уменьшению веществ, ингибирующих некоторые химические медиаторы аллергического воспаления, т.е. утрачивается (либо снижается) функция эозинофилов, предназначенная ограничить АР [4,5]. Изменение равновесия в сторону антишоковых факторов возможно только при отдельных легких формах АШ. В тяжелых же случаях АШ создается замкнутый порочный круг из порождающих и поддерживающих друг друга патофизиологических эффектов. Быстро протекающее, иногда стремительное, уменьшение эффективного кровоснабжения, гипоксия и ацидоз ведут к развитию часто необратимых морфологических повреждений в тканях жизненно важных органов, в сердце, головном мозге, печени и др. Клеточные повреждения при тяжелом и длительном АШ становятся несовместимыми с жизнью.

Итак, современная концепция патогенеза анафилаксии представлена сложными механизмами иммунологических реакций в

высоко сенсibilизированном организме, результатом которых является быстрое поступление большого количества БАВ в ток крови. Вследствие повреждающего действия БАВ на органы и ткани организма развиваются патофизиологические процессы и клинические симптомы анафилаксии.

Познание иммунологических основ патогенеза анафилаксии открывает перспективу дальнейших научных исследований, направленных на «блокаду» отдельных его звеньев. Примером таковых в последние десятилетия является внедрение в лечебный процесс аллерген-специфической иммунотерапии, антилейкотриеновых препаратов, моноклональных антител (анти-IgE-терапия). В целом, проблема изучения иммунопатогенеза анафилаксии остается актуальной и перспективной.

Литература

1. Алешина Р.М. Иммунопатогенетические механизмы формирования atopических аллергических заболеваний / Р.М. Алешина // Укр. медицинский альманах. - 2000. - Т. 3, №2. - С. 198-201.
2. Анафилактический шок. Клинические рекомендации. Год утверждения 2020. - Разработчик: РААКИ и ООО «Федерация анестезиологов и реаниматологов». - Москва, 2020. - 34 с.
3. Аникин С.В. Анафилактический шок / С.В. Аникин // Научное обозрение. Педагогические науки. - 2019. - №5-3. - С. 16-19.
4. Астафьева Н.Г. Анафилаксия: от экспериментальных исследований Реше к современным клиническим руководствам / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Л.А. Горячкина и др. // Доктор.ру. - 2011. - №3. - С. 7-14.
5. Бережная Н.М. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулины Е в противоопухолевой защите / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. - 2005. - Том 6, №1. - С. 38-49.
6. Гуцин И.С. Взаимодействие тучных клеток и эозинофилов в аллергическом ответе / И.С. Гуцин // Российский аллергологический журнал. - 2020. - Т.17, №2. - С. 5-17.
7. Долгинина С.И. Случай острого развития шока на введение препарата цефтриаксона, осложненного острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / С.И. Долгинина, И.А. Осадчая, К.М. Фаерман, А.В. Алексанкин // Сибирское медицинское обозрение. - 2019. - №4. - С. 99-102.
8. Дж. Х. Леви. Анафилактические реакции при анестезии и интенсивной терапии (пер. с англ.). - М.: Медицина, 1990. - 125 с.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. - 4-е изд., доп. - К., 2010 - 552 с.
10. Жолондз Н.Н. Лекарственный анафилактический шок: состояние проблемы, резистентность к адреномиметикам, многолетние клинические

наблюдения / Н.Н. Жолондзь, Н.В. Воронина, А.М. Макаревич, И.Н. Лазарева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – №1. – С. 12-17.

11. Забродская Л.В. Наследственный ангионевротический отек / Л.В.Забродская // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – №2(03). – С. 112-114.

12. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с. Глава 13. Аллергические заболевания. – С. 259-355.

13. Кайдашев І.П. Коментарі до Керівництва Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) з анафілаксії / І.П.Кайдашев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – №1-2(70-71). – С.40-46.

14. Клиническая иммунология и аллергология: В 3-х т. / Под ред. Л. Йегера. Перевод с немецкого. Под ред. академика Р.В. Петрова. – М.: Медицина, 1990. – Т.3. – 528 с.

15. Лепешкова Т.С. Аллергия к белкам коровьего молока как триггер анафилаксии у детей / Т.С. Лепешкова, Е.К. Бельтюков, С.А. Царькова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – №4. – С. 26-27.

16. Мачарадзе Д.Ш. Анафилаксия и некоторые факторы ее риска / Д.Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2012. – №4. – С. 42-47.

17. Незабудкин С.Н. Анафилактический шок. Современный взгляд / С.Н. Незабудкин, А.Н. Галустян, А.С. Незабудкина и др. // Medicine: Theory and practice. – Том 3, №4. – 2018. – С. 143-150.

18. Нови́ков Д.К. Анафилаксия. Анафилактический шок. Клиническая картина, диагностика, лечение: пособие / Д.К. Нови́ков, Л.Р. Выхристенко, П.Д. Нови́ков и др. – Витебск: ВГМУ, 2018. – 103 с.

19. Охотнікова О.М. Синдром активації мастоцитів: сучасний погляд на проблему / О.М. Охотнікова, О.В. Шарікадзе, О.М. Грищенко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2018. – №2(107). – С. 6-14.

20. Поночевная Е.В. Инсектная аллергия у детей / Е.В. Поночевная, Е.Н. Охотникова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2018. – №7(112). – С. 32-40.

21. Радченко О.М. Рецептори до гістаміну та ефекти їхньої активації / О.М. Радченко // Раціональна фармакотерапія. – 2018. – №1(46). – С. 13-17.

22. Рубан А.П. Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии / А.П. Рубан, А.Н. Пампура // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – №4. – С. 15-22.

23. Сепиашвили Р.И. Анафилаксия / Р.И.Сепиашвили. – М.: Медицина-Здоровье, 2015. – 12 с.

24. Сепиашвили Р.И. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме / Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянская. – М.: Медицина-Здоровье, 2011. – 12 с.

25. Шебеко В.И. Дисфункция эпителия при активации системы комплемента / В.И. Шебеко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – №1. – С. 14-25.

26. Bilo B.M. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy / B.M. Bilo, F. Rueff, H. Mosbech et al. // Allergy. – 2005. – № 60 (11). – P. 1339-1349.

27. Borriello F. Histamine release from mast cells and basophils / F. Borriello, R. Lannone, G. Marone // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2017. – Vol.241. – P. 121-139.
28. Busse P.J. Histaminergic angioedema / P.J. Busse, T. Smith // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2017. – Vol.37, № 3. – P. 467-481.
29. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / A. Muraro et al. // *Allergy*. – 2014. – №69. – P. 1026-1045.
30. Caton E.J. Management of anaphylaxis in the ED: A clinical audit / E.J. Caton, M. Flynn // *Int. Emerg. Nurs.* – 2013. – № 21(1). – P. 64-70.
31. Montanez M.L. Epidemiology, mechanisms and diagnosis of drug-induced anaphylaxis / M.L. Montanez, C. Mayorga, G. Bogas et al. // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol.29, №8. – P. 614.
32. Hattori Y. Regulation of cardiovascular system by histamine / Y. Hattori, K. Hattori, N. Matsuda // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2017. – Vol.241. – P. 239-258.
33. International consensus on (ICON) anaphylaxis / FER. Simons et al. // *World Allergy Organization Journal*. – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 9.
34. Neugebauer E., Dimmeler S. Pathophysiologie der Anaphylaxie / E. Neugebauer, S. Dimmeler // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 1993. – 28, №5. – S. 303-306.
35. Park H.J., Kim S.N. Factors associated with shock in anaphylaxis / H.J. Park, S.N. Kim // *Am. J. Emerg. Med.* – 2012. – №30(9). – P. 1674-1678.
36. Sampson H. Food allergy: A practice parameter update – 2014 / H. Sampson, S. Aceves, A. Bock et al. // *J. Allerg. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 1016-1025.
37. Triggiani M. Allergy and the cardiovascular system / M. Triggiani, V. Patel-la, R.I. Staiano et al. // *Clin. Exp. Immunolog.* – 2008. – №153 (Suppl.1). – P. 7-11.
38. Vadas P. Platelet-activating factor, histamine and tryptase levels in human anaphylaxis / P. Vadas, B. Perelman, G. Liss // *J. Allergy, Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131(1). – P. 144-149

Резюме

Алешина Р.М., Лейкина В.В. Иммунологические и патофизиологические механизмы патогенеза анафилаксии.

В статье представлены иммунологические механизмы формирования сенсibilизации организма, роль биологически активных веществ, гистамина, эозинофилов в морфологических повреждениях внутренних органов при анафилаксии.

Ключевые слова: анафилаксия, сенсibilизация, гистамин, эозинофилы.

Summary

Aleshina R.M., Leykina V.V. Immunological and pathophysiological mechanisms of anaphylaxis pathogenesis.

The article presents an immunological mechanisms of the formation of sensibilization of the body, the role of biologically active substances, histamine, eosinophiles in morphologic damage of internal organs during an anaphylaxis.

Key words: anaphylaxis, sensibilization, histamine, eosinophiles.

Рецензент: д.мед.н., профессор Г.П. Победеная

**ИЗМЕНЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ
ПАРАДОНТИТЕ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

Э.А. Майлян¹, И.В. Чайковская¹, А.А. Соболева¹,
И.С. Глазков², Д.А. Лесниченко¹, Н.И. Костецкая¹

*¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького»*

²Симферопольский клинический родильный дом №2, Россия

Введение

Заболевание пародонта обычно определяется как воспалительное заболевание, затрагивающее как мягкие, так и твердые структуры пародонта [14]. Проблемы с жеванием, вызванные заболеваниями пародонта, могут мешать приему пищи, что отрицательно сказывается на питании и общем состоянии здоровья пациентов [10]. Известно, что распространенность заболеваний пародонта в мире составляет от 20% до 50% [6]. Прогнозируется, что в ближайшем будущем по причине роста населения пожилого возраста и увеличения сохранности естественных зубов в данной возрастной группе, глобальная распространенность патологии пародонта увеличится [5].

В механизмах костной деструкции альвеолярной кости при пародонтите важнейшую роль играют клетки, которые отвечают за постоянно протекающий процесс ремоделирования костной ткани и обеспечивают равновесие между костной резорбцией и остеосинтезом. К данным клеткам относятся остеобласты, основной функцией которых является продукция костного матрикса и его минерализация, в том числе коллагена I типа, неколлагеновых белков (остеокальцин, остеоонектин и остеоопонтин), протеингликанов (декорин и бигликан), а также лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа- β (RANKL), обеспечивающего остеокластогенез. Остеобласты секретируют и остеопротегерин (OPG) – гликопротеин, который блокирует соединение RANKL с RANK, являясь ингибитором остеокластогенеза [1, 8]. Таким образом, количественное соотношение продукции молекул OPG и RANKL определяет степень активации остеокластов. Установлено, что концентрация

RANKL и соотношение RANKL/OPG возрастают при пародонтите как локально, так и системно [3]. Следует отметить, что описанные выше механизмы и факторы ремоделирования костной ткани также играют роль и на системном уровне, а нарушение их баланса является характерным признаком остеопороза [2, 12]. В то же время, данные об особенностях продукции вышеуказанных цитокинов у женщин в постменопаузе при сочетании пародонтита и ОП в доступной литературе нами не обнаружены.

Цель работы – определить особенности местной и системной продукции OPG, RANKL и интерлейкина-17A (IL-17A) у женщин в постменопаузе, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом и остеопорозом.

Материалы и методы исследования

Обследовано 212 женщин в постменопаузе. Показатели (Me, Q1-Q3) возраста пациентов составили 60,0 (55,0-65,0) лет, а длительности постменопаузы – 11,0 (6,0-18,0) лет. У всех женщин был диагностирован хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (ХГП-СТ). На основании результатов выполнения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии («Discovery», HOLOGIC Inc., США) больные с ХГП-СТ были распределены в 3 группы. Первую группу составили пациенты с нормальными показателями остеоденситометрии ($n=73$), а вторую и третью – соответственно с остеопенией ($n=71$) и остеопорозом ($n=68$). В контрольную группу вошли 45 женщин аналогичного возраста с нормальной минеральной плотностью костной ткани (МПК) и отсутствием ХГП-СТ. Концентрацию цитокинов 17A, OPG и RANKL исследовали как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости. Использовали иммуноферментный метод и соответствующие тест системы производства «Biomedica Medizinprodukte» (GmbH & Co KG, Австрия) и «eBiosciences» (San Diego, CA, США). Распределение большинства исследуемых показателей было отличным от нормального. Поэтому вычислялись медиана (Me), интерквартильный размах (Q1-Q3), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для парных сравнений центров независимых выборок применялся U-тест Манна – Уитни. Статистически значимыми отличия считались при $p<0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты обследования женщин в постменопаузе, имеющих ХГП-СТ. Наличие вышеуказанной патологии

ассоциировалось с достоверным повышением уровня RANKL на фоне снижения соотношения OPG/RANKL как в сыворотке крови ($p=0,002$ и $p=0,005$ соответственно) так и в ротовой жидкости ($p<0,001$).

Таблица 1

Концентрация IL-17A, RANKL и OPG (Me, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе, имеющих ХПП-СТ

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХПП-СТ (n=212)	P
IL-17, пг/мл*	1,5 (0,3-2,5)	1,7 (0,8-2,8)	0,194
OPG, пг/мл*	79,7 (65,1-88,7)	78,4 (56,5-97,9)	0,906
RANKL, пг/мл*	2,8 (1,8-3,7)	3,5 (2,5-4,8)	0,002
OPG/RANKL*	26,9 (17,9-47,1)	21,9 (13,5-30,5)	0,005
OPG, пг/мл**	63,8 (44,3-82,7)	65,4 (48,7-78,8)	0,740
RANKL, пг/мл**	1,2 (0,9-1,4)	2,1 (1,4-2,7)	<0,001
OPG/RANKL**	55,1 (39,7-71,1)	30,5 (20,9-44,7)	<0,001

Примечание: * – показатели сыворотки крови, ** – показатели ротовой жидкости.

Анализ концентраций исследуемых цитокинов в зависимости от уровня МПК показал, что выявленные в общей группе женщин в постменопаузе изменения концентраций в ротовой жидкости RANKL и индекса OPG/RANKL не зависели от наличия и степени выраженности остеопоротических изменений (табл.2). Так, в пробах ротовой жидкости у женщин всех трех групп стоматологических больных было зарегистрировано достоверное повышение содержания RANKL ($p<0,01$). При этом уровни OPG не отличались от контрольных значений ($p>0,05$). Это обусловило значительно снижение показателей соотношения OPG/RANKL ($p<0,01$). Следует учесть, что женщины с ХПП-СТ на фоне ОП имели более высокие показатели экспрессии RANKL в ротовой жидкости, чем у стоматологических пациентов с отсутствием остеопоротических изменений костей скелета ($p<0,05$).

Оценка сывороточных показателей цитокинов позволила установить системное нарастание продукции RANKL только в двух группах женщин с ХПП-СТ – у лиц с нормальными результатами денситометрии и у больных с ОП ($p<0,05$). А соотношение сывороточных концентраций OPG к уровням RANKL было снижено лишь у пациентов с остеопенией ($p<0,05$).

Проведенный корреляционный анализ между значениями исследуемых цитокинов и показателями остеоденситометрии в группе

женщин с ХГП-СТ (табл.3) показал, что большинство установленных связей было характерно для результатов исследования медиаторов межклеточного взаимодействия в ротовой жидкости.

Таблица 2

Концентрация IL-17A, RANKL и OPG (Ме, Q1-Q3) у женщин в постменопаузе с ХГП-СТ в зависимости от плотности костной ткани

Показатели	Здоровые женщины (n=45)	Женщины с ХГП-СТ и нормальными результатами остеоденситометрии (n=73)	Женщины с ХГП-СТ и остеопенией (n=71)	Женщины с ХГП-СТ и остеопорозом (n=68)	P
IL-17, пг/мл*	1,5 (0,3-2,5)	1,7 (0,9-2,4)	1,8 (0,8-2,8)	1,9 (0,9-3,2)	
OPG, пг/мл*	79,7 (65,1-88,7)	79,2 (69,6-93,0)	66,7 (38,5-114,2)	84,7 (54,4-103,3)	
RANKL, пг/мл*	2,8 (1,8-3,7)	3,6 (2,7-4,5)	3,4 (2,4-5,1)	3,5 (2,3-5,8)	1-2 <0,05 1-4 <0,05
OPG/ RANKL *	26,9 (17,9-47,1)	23,3 (16,3-30,4)	19,5 (9,1-31,2)	21,6 (12,7-30,1)	1-3 <0,01
OPG, пг/мл**	45,6 (38,7-54,6)	64,0 (52,3-80,8)	65,2 (48,3-77,3)	55,0 (48,5-81,1)	
RANKL, пг/мл**	1,2 (0,9-1,4)	1,9 (1,3-2,5)	2,0 (1,3-2,6)	2,3 (1,7-3,4)	1-2 <0,01 1-3 <0,01 1-4 <0,01 2-4 <0,05
OPG/ RANKL**	55,1 (39,7-71,1)	32,7 (23,6-47,3)	30,1 (20,8-44,9)	26,0 (18,8-42,6)	1-2 <0,01 1-3 <0,01 1-4 <0,01

Примечание: * – показатели сыворотки крови, ** – показатели ротовой жидкости.

Так, содержание в ротовой жидкости RANKL обнаруживало отрицательную связь с МПК поясничных позвонков L1-L4 ($rs=-0,226$; $p<0,05$), проксимальных отделов левого и правого бедра ($rs=-0,263$ и $rs=-0,179$ соответственно; $p<0,05$), а также шейки бедренной кости слева ($rs=-0,155$; $p<0,05$). По всей видимости, вышеуказанные отрицательные ассоциации RANKL при отсутствии значимых изменений OPG в ротовой жидкости и обусловили наличие положительных корреляций

индекса OPG/RANKL с МПК поясничных позвонков L1-L4 ($rs=0,148$; $p<0,05$), а также шейки и всего проксимального отдела левого бедра ($rs=0,150$ и $rs=0,189$ соответственно; $p<0,05$).

Таблица 3

Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между минеральной плотностью костной ткани в различных участках скелета и концентрацией IL-17A, RANKL и OPG у женщин постменопаузального возраста с ХГП-СТ (n=212)

Показатель	Минеральная плотность кости				
	поясничных позвонков L1-L4	левой бедренной кости		правой бедренной кости	
		шейки	всего проксимального отдела	шейки	всего проксимального отдела
IL-17*	-	-	-	-	-
OPG*	-	-	-	-	-
RANKL*	-	-	-0,138	-	-
OPG/RANKL*	-	-	0,160	-	-
OPG**	-	-	-	-	-
RANKL**	-0,226	-0,155	-0,263	-	-0,179
OPG/RANKL**	0,148	0,150	0,189	-	-

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые ($p<0,05$) значения коэффициентов корреляции; * – показатели сыворотки крови, ** – показатели ротовой жидкости.

Кроме того, были установлены также и единичные ассоциации между состоянием костной ткани скелета женщин и отдельными маркерами сыворотки крови. Сывороточные концентрации RANKL обратно коррелировали с МПК проксимального отдела левого бедра ($rs=-0,138$; $p<0,05$), а значения индекса OPG/RANKL имели прямую связь с результатами денситометрии левого бедра ($rs=0,160$; $p<0,05$).

Анализ корреляционных связей между уровнями исследуемых цитокинов (табл. 4) показал положительную корреляцию ($p<0,05$) индекса OPG/RANKL с содержанием OPG на фоне отрицательной корреляции с уровнем RANKL. Причем данная закономерность имела место как для сывороточных показателей, так и для показателей ротовой жидкости ($rs=0,579$ – $rs=-0,656$; $p<0,05$). Соотношение OPG/RANKL в ротовой жидкости также показало отрицательную корреляцию.

ляцию с уровнем ИЛ-17А ($rs=-0,176$; $p<0,05$). Необходимо отметить, что содержание RANKL в ротовой жидкости характеризовалось прямой корреляцией с уровнем RANKL в сыворотке ($rs=0,141$; $p<0,05$) и концентрацией OPG в ротовой жидкости ($rs=0,140$; $p<0,05$).

Таблица 4

**Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена
между значениями ИЛ-17А, RANKL и OPG у женщин
постменопаузального возраста с ХГП-СТ (n=212)**

Показатель	OPG/RANKL*	RANKL**	OPG/RANKL**
ИЛ-17А*	-	-	-0,176
OPG*	0,655	-	-
RANKL*	-0,596	0,141	
OPG/RANKL*		-	-
OPG**	-	0,140	0,579
RANKL**	-	-	
OPG/RANKL**	-	-0,656	-

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые ($p<0,05$) значения коэффициентов корреляции; * – показатели сыворотки крови, ** – показатели ротовой жидкости.

Таким образом, установлено как системное, так и местное повышение концентрации RANKL при ХГП-СТ независимо от наличия остеопоротических изменений. При этом, достоверный рост уровня данного цитокина на фоне незначительного изменения содержания OPG влечет за собой снижение соотношения OPG/RANKL, что особенно проявляется на местном уровне. В то же время, содержание RANKL ассоциировано у обследованных женщин со снижением МПК, что находит отражение в отрицательной корреляции значений данного цитокина и положительной корреляции показателей OPG/RANKL с результатами денситометрии отдельных участков скелета.

Полученные нами данные о повышенной секреции RANKL при ХГП-СТ согласуются с исследованиями ряда авторов. Увеличение концентраций данного цитокина и снижение соотношения OPG/RANKL у пациентов с хроническим пародонтитом регистрировалось как в сыворотке [4], так и в ротовой жидкости [7, 9, 13]. А взаимосвязь синтеза RANKL и отношения OPG/RANKL с наличием системных остеопоротических изменений у женщин в постмено-

паузе подтверждается работами других авторов [2]. В то же время, нами не была установлена усиленная продукция IL-17A, что было обнаружено отдельными исследователями у пациентов с хроническим пародонтитом [11].

Выводы

У женщин в постменопаузе, страдающих ХГП-СТ, как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости повышены уровни RANKL на фоне снижения соотношения OPG/RANKL ($p < 0,05$). Вышеуказанные изменения в ротовой жидкости показателей RANKL и индекса OPG/RANKL одинаково проявили себя в группах стоматологических больных с нормальными результатами денситометрии, остеопений и остеопорозом ($p < 0,05$). С МПК отдельных участков скелета женщин установлена обратная корреляция системных и местных уровней RANKL и прямая связь – индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). И в сыворотке крови, и в ротовой жидкости выявлена положительная корреляция ($p < 0,05$) значений соотношения OPG/RANKL с уровнем OPG, и отрицательная – с уровнем RANKL, а соотношение OPG/RANKL в ротовой жидкости имеет отрицательную связь с экспрессией ИЛ-17А ($p < 0,05$). Местная продукция RANKL показала прямую корреляцию ($p < 0,05$) с концентрациями RANKL в сыворотке и OPG в ротовой жидкости. Полученные результаты необходимо использовать при назначении комплекса лечебно-профилактических мероприятий женщинам в постменопаузе, страдающим ХГП-СТ и остеопорозом.

Литература

1. Вавилова, Т.П. Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом / Т.П. Вавилова, Г.С. Пащикова, В.М. Гринин // *Российский стоматологический журнал*. – 2010. – № 2. – С. 11-14.
2. Майлян, Э.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе / Э.А. Майлян, Г.А. Игнатенко, Н.А. Резниченко // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2018. – №1. – С.41-48.
3. Ушаков, Р.В. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите / Р.В. Ушаков, Т.П. Герасимова // *Стоматология*. – 2017. – Т. 96, №4. – С. 63-66.
4. Aldahlawi, S. Evaluation of Serum RANKL and OPG Concentrations in Patients with Periodontitis in Saudi Arabia / S. Aldahlawi // *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 45-51.
5. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing - Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the bound-

aries between caries and periodontal diseases / S. Tonetti, P. Bottenberg, G. Conrads [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44 (Suppl 18). – P. 135-144.

6. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease – scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature / M. Sanz, F. D'Aiuto, J. Deanfield, F. Fernandez-Avilés // European Heart Journal Supplements. – 2010. – Vol. 12 (Issue suppl B). – P. B3-B12.

7. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio / N. Bostanci, T. Ilgenli, G. Emingil [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2007. – Vol. 34. – P. 367-369.

8. Hienz, S.A. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis / S.A. Hienz, S. Paliwal, S. Ivanovski // J. Immunol. Res. – 2015. – Vol. 2015. – P. 615486.

9. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis / H.K. Lu, Y.L. Chen, H.C. Chang [et al.] // J. Periodontol. Res. – 2006. – Vol. 41. – P. 354-60.

10. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action / M.S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, J. Otomo-Corgel // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44, №5. – P. 456-462.

11. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis / A. Mitani, W. Niedbala, T. Fujimura [et al.] // Journal of Periodontology. – 2015. – Vol. 86, № 2. – P. 301-309.

12. Kuo, T.R. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives / T.R. Kuo, C.H. Chen // Biomarker Research. – 2017. – № 5. – P. 18.

13. Ochanji, A. Association of salivary RANKL and osteoprotegerin levels with periodontal health / A. Ochanji, N. Matu, T.K. Mulli // Clin. Exp. Dent. Res. – 2017. – Vol. 3. – P. 45-50.

14. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. / I.L.C. Chapple, B.L. Mealey, T.E. Van Dyke [et al.] // J. Periodontol. – 2018. – Vol. 89 (Suppl 1). – S. 74-S84.

Резюме

Майлян Э.А., Чайковская И.В., Соболева А.А., Глазков И.С., Лесниченко Д.А., Костецкая Н.И. Изменение отдельных иммунных факторов при хроническом генерализованном пародонтите у женщин в постменопаузе.

В сыворотке крови и в ротовой жидкости женщин в постменопаузе, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом и остеопорозом, исследованы уровни OPG, RANKL и IL-17A. Выявлено повышение системной и местной концентрации RANKL на фоне снижения соотношения OPG/RANKL в группах стоматоло-

логических больных с нормальными результатами денситометрии, остеопенией и остеопорозом ($p < 0,05$). С МПК отдельных участков скелета женщин установлена обратная корреляция системных и местных уровней RANKL и прямая связь – индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). И в сыворотке крови, и в ротовой жидкости выявлена положительная корреляция ($p < 0,05$) значений соотношения OPG/RANKL с уровнем OPG, и отрицательная – с уровнем RANKL, а соотношение OPG/RANKL в ротовой жидкости имеет отрицательную связь с экспрессией ИЛ-17А ($p < 0,05$). Местная продукция RANKL показала прямую корреляцию ($p < 0,05$) с концентрациями RANKL в сыворотке и OPG в ротовой жидкости.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, постменопаузальный остеопороз, RANKL, остеопротегерин, интрелейкин-17А, сыворотка крови, ротовая жидкость.

Summary

Maylyan E.A., Chaikovskaya I.V., Soboleva A.A., Glazkov I.S., Lesnichenko D.A., Kostetskaya N.I. *Changes in certain immune factors in chronic generalized periodontitis in postmenopausal women.*

In the blood serum and in the oral fluid of postmenopausal women suffering from chronic generalized periodontitis and osteoporosis, the levels of OPG, RANKL and IL-17A were studied. An increase in the systemic and local concentration of RANKL was revealed against the background of a decrease in the OPG / RANKL ratio ($p < 0.05$) in the groups of dental patients with normal densitometry results, osteopenia and osteoporosis ($p < 0.05$). An inverse correlation of systemic and local levels of RANKL and a direct relationship - of the OPG / RANKL index ($p < 0.05$), was established with the BMD of individual parts of the skeleton of women, a positive correlation ($p < 0.05$) of the OPG / RANKL ratio values with the OPG level, and a negative - with the RANKL level was found, and the OPG / RANKL ratio in the oral fluid has a negative relationship with the IL-17A level ($p < 0.05$). Local RANKL level showed a direct correlation ($p < 0.05$) with serum RANKL levels and OPG levels in oral fluid. The results obtained should be used when prescribing a complex of therapeutic and prophylactic measures for postmenopausal women suffering from MCGP and osteoporosis.

Key words: generalized periodontitis, postmenopausal osteoporosis, RANKL, osteoprotegerin, interleukin-17A, blood serum, oral fluid.

Рецензент: к.мед.н., доцент Е.А. Коробкова

НАРУШЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ

М.Ю. Перфильева, В.В. Бондаренко

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

ГУ «Луганская Республиканская детская клиническая больница» ЛНР

Введение

Заболевания органов дыхания широко распространены среди детского населения и имеют большой удельный вес в структуре общей заболеваемости. Достаточно частой формой поражения органов дыхания у детей являются пневмонии [1,2].

Основным возбудителем внебольничных пневмоний (ВП) по-прежнему остается *Streptococcus pneumoniae* во всех возрастных группах. Важную роль в патогенезе воспалительного процесса при внебольничных пневмониях имеет носительство носоглоточного пневмококка [9,10,11]. Среди факторов риска, способствующих возникновению пневмоний, ведущую роль играют вторичные иммунодефициты. Дефицит Т-системы иммунитета, дисбаланс в системе иммунорегулирующих клеток, снижение функциональной активности лимфоцитов, неадекватный ответ гуморального звена иммунитета приводят к затяжному течению заболевания, тем более, что ряд лекарственных препаратов противовоспалительного действия и антибиотики способны подавлять иммунный ответ и способствуют развитию у больных вторичного иммунодефицита [3,4,5,7].

Цель работы - установить патогенетические особенности развития иммунных нарушений у детей, больных острой пневмонией [8].

Материалы и методы исследования

Объект исследования: дети, больные острой пневмонией в возрасте от 2 до 14 лет (259 детей, 137 мальчиков и 122 девочки). Предмет исследования: клеточный и гуморальный звенья иммунитета больных острой пневмонией. Методы исследования –иммунологические.

Наше исследование имело целью изучение роли иммунных нарушений, а именно состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, при острой пневмонии у детей 2-14 лет и анализ выраженности выявленных изменений в зависимости от степе-

ни тяжести заболевания и периода болезней [6]. Под наблюдением находилось 259 детей больных острой пневмонией в возрасте от 2 до 14 лет. Из них: у 38 %- наблюдалось легкое течение заболевания, у 38 % - средней тяжести, у 24 % - тяжелое.

Контрольная группа - 69 детей: 35 мальчиков и 34 девочки.

В остром периоде пневмонии имело место снижение абсолютно-го количества полных CD3 + - лимфоцитов, при этом выраженность развития Т-лимфопении зависела как от степени тяжести патологического процесса, так и от возраста больных детей. По мере увеличения тяжести пневмонии дефицит Т-лимфоцитов становился более значительным. Более существенные изменения количества CD3 + лимфоцитов по мере нарастания тяжести болезни наблюдали у детей младшей возрастной группы.

Таблица 1

Состояние клеточного звена иммунитета у детей, больных пневмонией, в остром периоде, M±m

Показатель	Здоровые дети	Дети, больные острой пневмонией		
		Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
CD3, Г/л	<u>3,53±0,09</u> 2,39±0,06	<u>3,06±0,08*</u> 2,04±0,06*	<u>2,44±0,06*</u> 1,73±0,05*	<u>1,59±0,04*</u> 1,26±0,04*
CD4, Г/л	<u>2,35±0,06</u> 1,58±0,04	<u>1,80±0,05*</u> 1,29±0,04*	<u>1,25±0,06*</u> 0,94±0,03*	0,66±0,02* 0,70±0,02*
CD8, Г/л	<u>1,18±0,04</u> 0,79±0,02	<u>1,22±0,04</u> 0,75±0,02	<u>1,16±0,06</u> 0,77±0,02	0,90±0,03* 0,56±0,02*
CD4/CD8, у.е.	<u>1,99±0,05</u> 2,02±0,05	<u>1,48±0,04*</u> 1,72±0,05*	<u>1,08±0,05*</u> 1,18±0,04*	0,73±0,02* 0,80±0,02*
CD22, Г/л	<u>1,26±0,03</u> 0,85±0,02	<u>1,41±0,04*</u> 0,94±0,03*	<u>1,13±0,03*</u> 0,80±0,02	0,74±0,02* 0,55±0,02*
CD16, Г/л	<u>20,252±0,006</u> 0,170±0,004	<u>0,235±0,006*</u> 0,157±0,005	<u>0,188±0,005*</u> 0,133±0,004*	0,123±0,003* 0,097±0,003*

Примечание: в таблицах 1-5 в числителе – дети от 2 лет до 5 лет 11 месяцев и 29 дней, в знаменателе 6-14 лет; * - p<0,05 относительно показателей здоровых детей.

Изменения содержания в крови больных пневмонией детей CD4 +лимфоцитов (Т-хелперов) были аналогичными таковым для полных Т-лимфоцитов. Исходный уровень CD4 + клеток у детей младшего возраста был значительно выше (здоровые дети), что наложило свой отпечаток на количество этой субпопуляции в

остром периоде пневмонии. У детей старшей возрастной группы исходный уровень CD4 + лимфоцитов был заметно ниже. Вследствие этого в остром периоде легкого течения пневмонии уровень CD4 + лимфоцитов у больных детей младшего возраста оказался ниже возрастной нормы в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ абсолютного количества CD4 + клеток в младшей и старшей возрастной группах детей, больных пневмонией, показал, что динамика снижения указанных клеток при увеличении степени тяжести пневмонии была выраженной у более молодых пациентов. Если у данного контингента детей при легком течении пневмонии снижение CD4 + клеток против референтной нормы составило 1,3 раза, а при среднетяжелом и тяжелом течении - 1,88 и 3,56 раза, то у детей 6-14 лет аналогичная кратность снижения Т-хелперов/индукторов равнялась 1,22, 1,68 и 2,26 раза соответственно.

Однако абсолютные количества CD4 + лимфоцитов при легком и среднетяжелом течении пневмонии оказались достоверно выше у пациентов младшей возрастной группы. При тяжелом течении пневмонии такой разницы в группах больных при сравнении, не обнаружено.

Субпопуляция CD8 + клеток (Т-супрессоры / цитотоксики) изменялась при острой пневмонии незначительно, что было особенно характерно для легкого и среднетяжелого течения заболевания. В остром периоде пневмонии легкой степени и среднетяжелом течении пневмонии, уровень CD8 + клеток достоверно от показателя здоровых детей не отличался. Достоверное снижение уровня CD8 + лимфоцитов было зарегистрировано при тяжелом течении острой пневмонии. В группе пациентов младшего возраста кратность снижения составила 1,31 раза против возрастной нормы, в старшей группе уровень CD8 + лимфоцитов оказался сниженным в 1,41 раза ($p < 0,05$). Вместе с тем, абсолютное количество CD8 + клеток была в 1,6 раза ниже таковой в группе детей младшего возраста ($p < 0,05$).

Существенный интерес представлял анализ показателей индекса иммунорегуляции CD4/CD8. Снижение иммунорегуляторного индекса у детей младшего возраста составило 1,34 раза, у детей 6-14 лет - 1,17 раза при легком течении пневмонии, при среднетяжелом течении - 1,84 и 1,71 раза, при тяжелом течении - 2,73 и 2,53 раза соответственно. У детей младшего возраста при легком течении пневмонии индекс CD4/CD8 оказался пониженным против показателя у здоровых детей в 1,34 раза ($p < 0,05$). При среднетяжелом течении пневмонии степень падения данного показателя составила

1,84 раза, а при тяжелом течении - 2,73 раза ($p < 0,05$ во всех случаях).

Динамика изменений количества CD4 + - и CD8 + лимфоцитов, а также показатели иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 свидетельствовали о формировании у детей, больных острыми пневмониями, относительного гиперсупрессорного варианта иммунодефицита. Иммунодефицитное состояние было наименьшим в остром периоде пневмонии легкой степени тяжести, усиливалось при среднетяжелом течении и было наибольшим при тяжелом течении пневмонии. В то же время, если при легком и среднетяжелом течении пневмонии дисбаланс в системе CD4/CD8 был более значительным в группе детей младшего возраста, то при тяжелом течении заболевания степень нарушений в системе CD4/CD8 была практически одинаковой.

Количество В-лимфоцитов достоверно увеличивалось при легком течении пневмонии и существенно снижалось при пневмонии средней степени тяжести и тяжелой. Изменения количества CD22 + лимфоцитов в зависимости от степени тяжести острой пневмонии были разнонаправленными. При легком течении пневмонии в обеих возрастных группах зарегистрировано достоверное увеличение абсолютного содержания В-клеток, при среднетяжелом течении заболевания уровень CD22 + лимфоцитов у детей младшего возраста был достоверно сниженным, тогда как у больных 6-14 лет он оставался в пределах соответствующей возрастной нормы. При тяжелом течении пневмонии популяция В-лимфоцитов достоверно снижалась у обоих контингентов больных.

Дефицит естественных киллеров имел место при всех степенях тяжести заболевания. Динамика изменений CD16 + лимфоцитов (естественные киллеры) при острой пневмонии была следующей. По мере увеличения степени тяжести заболевания абсолютное содержание этих клеток прогрессивно снижалось, достигая наименьших значений при тяжелом течении пневмонии. В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что система естественных киллеров у детей младшего возраста, больных острой пневмонией, подавляется более значительно, чем у больных детей старшей возрастной группы.

Угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови детей, больных пневмонией, характеризовалось уменьшением ФИ (фагоцитарный индекс) и ФЧ (фагоцитарное число). Большее подавление фагоцитоза имело место при тяжелом течении пневмонии у детей младшего возраста, меньше всего - при легком течении пневмонии у детей старшего возраста.

Состояние фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов у детей, больных острой пневмонией, в остром периоде, М±m

Показатель	Здоровые дети	Дети, больные острой пневмонией		
		Легкое течение	Средне-тяжелое течение	Тяжелое течение
ФИ нейтрофилов, %	82,36±2,55 85,75±2,67	61,73±2,47* 73,05±2,92*	54,29±1,9* 62,04±2,17*	39,62±1,39* 49,17±1,55*
ФЧ нейтрофилов, у.е.	7,47±0,23 10,25±0,32	6,37±0,25* 9,16±0,36*	5,17±0,18* 7,93±0,25*	3,09±0,11* 5,26±0,18*
ФИ моноцитов, %	81,79±2,5 86,05±2,75	68,39±2,53* 73,62±2,58*	54,07±2,1* 64,15±2,24*	42,08±1,47* 49,35±1,73*
ФЧ моноцитов, у.е.	8,92±0,28 10,67±0,34	7,2±0,26* 9,08±0,32*	6,22±0,21* 7,61±0,26*	4,13±0,14* 5,28±0,18*

При легком течении пневмонии у пациентов младшего возраста угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов было более значительным, чем у детей старшего возраста.

Аналогичная ситуация имела место и в отношении фагоцитарной активности моноцитов.

При среднетяжелом течении пневмонии в остром периоде у больных детей младшего возраста снижение ФИ нейтрофилов и ФИ моноцитов было гораздо более выражено, чем у детей старшей группы. Сопоставление абсолютных значений анализируемых показателей выявило достоверную разницу между ними, что свидетельствовало о более глубоком угнетении фагоцитарной системы у детей младшей возрастной группы, больных пневмонией.

Как оказалось, у больных детей младшего возраста показатель ФИ нейтрофилов в остром периоде тяжелого течения пневмонии был ниже соответствующего возрастного показателя у здоровых детей в 2,08 раза, и в 1,37 раза ниже, чем у детей аналогичного возраста при среднетяжелом течении пневмонии. ФЧ нейтрофилов у детей младшего возраста при тяжелом течении заболевания снизилось в 2,42 раза против референтной нормы.

В то же время, у пациентов 6-14 лет показатели фагоцитарной активности изменялись менее интенсивно, степень снижения ФИ нейтрофилов против соответствующей возрастной нормы составил 1,74 раза, а снижение ФЧ нейтрофилов - 1,95 раза.

Аналогичная ситуация имела место и в отношении фагоцитарной активности моноцитов. Относительно моноцитов изменения были следующими: у пациентов младшего возраста показатель ФИ снизился против референтной нормы в 1,94 раза, ФЧ - в 2,16 раза, тогда как у пациентов 6-14 лет аналогичный степень снижения составил 1,74 и 2,02 раза. Разница между абсолютными показателями в группах сравнения была достоверной. Анализ результатов исследования, полученных в остром периоде пневмонии, позволяет сделать вывод о том, что у детей младшего возраста, больных острой пневмонией, показатели клеточного звена иммунитета изменяются существенно более глубоко, чем у детей 6-14 лет. В остром периоде заболевания у всех обследованных детей было констатировано угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, что проявлялось в снижении показателей их ФИ и ФЧ.

Таблица 3

Содержание общих циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови детей, больных острой пневмонией, в остром периоде, $M \pm m$

Показатель г/л	Здоровые дети	Дети, больные острой пневмонией		
		Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
ЦИК	0,352±0,012	0,416±0,015*	0,478±0,017*	0,551±0,019*
общие, г/л	0,544±0,019	0,644±0,023*	0,750±0,026*	0,856±0,03*

В остром периоде пневмонии отмечено существенное увеличение в сыворотке крови детей содержания общих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (в 1,18 раза в обоих случаях по сравнению с возрастными нормами, $p < 0,05$). При тяжелом течении пневмонии прирост общих ЦИК по сравнению с нормативными показателями составил 1,57 раза в обеих группах детей ($p < 0,05$). При среднетяжелом течении пневмонии у больных младшей и старшей возрастной группы концентрация общих ЦИК в крови увеличивалась против возрастной нормы в 1,4 раза.

Изучение содержания иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови детей, больных пневмонией, показало следующее. При легком течении заболевания у детей младшего возраста имело место достоверное снижение уровней Ig A и M в сыворотке крови при незначительном уменьшении концентрации Ig G. При этом концентрация сывороточного Ig M была ниже соответствующей референтной нормы в 1,18 раза, а концентрация Ig A - в 1.16 раза.

Содержание Ig G оказался в 1,05 раза ниже соответствующего референтной нормы. Аналогичная динамика изменений содержания иммуноглобулинов имела место и в группе больных детей 6-14 лет, однако в этой группе достоверно сниженным оказался только содержание Ig M (в 1,17 раза против показателя референтной нормы).

Таблица 4

Содержание иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови детей, больных острой пневмонией, в остром периоде, М±m

Показатель	Здоровые дети	Дети, больные острой пневмонией		
		Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Ig M, мг%	$\frac{122 \pm 6,1}{149 \pm 7,5}$	$\frac{103,7 \pm 5,2^*}{126,9 \pm 6,3^*}$	$\frac{89,1 \pm 4,0^*}{108,9 \pm 4,9^*}$	$\frac{64,8 \pm 2,9^*}{82,5 \pm 3,7^*}$
Ig G, мг%	$\frac{830 \pm 42}{1125 \pm 56}$	$\frac{792 \pm 39}{1094 \pm 54}$	$\frac{759 \pm 34}{1051 \pm 47}$	$\frac{711 \pm 32^*}{923 \pm 41^*}$
Ig A, мг%	$\frac{88 \pm 4,4}{159 \pm 8}$	$\frac{76,0 \pm 3,9^*}{148,2 \pm 7,4}$	$\frac{70,1 \pm 3,3^*}{127,5 \pm 6,2^*}$	$\frac{66,5 \pm 3,0^*}{114,7 \pm 5,2^*}$

Таблица 5

Содержание цитокинов в сыворотке крови детей, больных острой пневмонией, в остром периоде, М±m

Показатель Пг/мл	Здоровые дети	Дети, больные острой пневмонией		
		Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
ИЛ-1β	$\frac{6,47 \pm 0,29}{11,29 \pm 0,51}$	$\frac{14,05 \pm 0,7^*}{26,60 \pm 1,33^*}$	$\frac{21,09 \pm 1,05^*}{40,35 \pm 2,02^*}$	$\frac{33,83 \pm 1,69^*}{57,65 \pm 2,88^*}$
ИЛ-6	$\frac{2,08 \pm 0,09}{2,56 \pm 0,12}$	$\frac{6,43 \pm 0,28^*}{8,21 \pm 0,37^*}$	$\frac{9,38 \pm 0,47^*}{11,89 \pm 0,59^*}$	$\frac{13,14 \pm 0,65^*}{16,39 \pm 0,82^*}$
ИЛ-8	$\frac{2,30 \pm 0,10}{2,14 \pm 0,08}$	$\frac{5,94 \pm 0,3^*}{4,95 \pm 0,25^*}$	$\frac{9,39 \pm 0,50^*}{8,57 \pm 0,43^*}$	$\frac{12,93 \pm 0,65^*}{11,67 \pm 0,58^*}$
ФНО-α	$\frac{1,84 \pm 0,07}{2,06 \pm 0,09}$	$\frac{5,25 \pm 0,26^*}{5,77 \pm 0,29^*}$	$\frac{7,2 \pm 0,36^*}{8,02 \pm 0,4^*}$	$\frac{9,39 \pm 0,47^*}{10,47 \pm 0,52^*}$
α	$\frac{8,35 \pm 0,33}{13,68 \pm 0,49}$	$\frac{36,58 \pm 1,83^*}{64,69 \pm 3,23^*}$	$\frac{29,24 \pm 1,46^*}{52,72 \pm 2,64^*}$	$\frac{21,8 \pm 1,09^*}{41,2 \pm 2,06^*}$

При пневмонии средней степени тяжести изменения уровней иммуноглобулинов были более значительными в обеих возрастных группах. Концентрация Ig G в сыворотке крови больных снижалась незначительно. При тяжелом течении острой пневмонии изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов были наибольшими. У детей младшей группы данные показатели были гораздо ниже, чем у детей старшей группы.

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

Существенный интерес представляло изучение в сыворотке крови детей, больных пневмонией содержания цитокинов. В остром периоде пневмонии отмечалось увеличение уровня цитокинов в крови. Данные изменения зависели от степени тяжести заболевания, и были наиболее выражены при тяжелом течении пневмонии не зависимо от возраста.

Выводы

1. Иммунные нарушения касаются как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.
2. Иммунный статус детей, больных острой пневмонией, характеризуется снижением содержания в крови Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, развитием гиперсупрессорного варианта иммунодефицита, угнетением фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов, увеличением в крови содержания циркулирующих иммунных комплексов, дефицитом в крови Ig М и А, повышением в сыворотке крови содержания интерлейкинов, ФНО-α и α-ИФН.
3. Степень выраженности иммунных нарушений зависит от периода и степени тяжести пневмонии, а также от возраста больных детей.

Литература

1. Акинина М.Н. Некоторые вопросы диагностики и терапии хламидийных пневмоний у детей / М.Н. Акинина, С.В. Кузнецов // *Международный медицинский журнал*. – 2006. – № 2. – С. 117-119.
2. Антипкін Ю.Г. Позалікарняна пневмонія у дітей / Ю.Г. Антипкін, А.О. Гурецька // *Здоровье женщины*. – 2005. – № 4. – С. 159-161.
3. Антипкін Ю.Г. Динаміка окремих субпопуляцій лімфоцитів в різні фази патологічного процесу у дітей з гострою пневмонією та рецидивуючим бронхітом / Ю.Г. Антипкін, О.Л. Ковальчук // *Перинатологія та педіатрія*. – 2001. – № 1. – С. 49-50.
4. Волосовець О.П. До питання розробки протоколу антимікробного лікування пневмоній у дитячому віці / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2002. – № 2. – С. 24-25.
5. Вплив ентеросорбційної терапії на перебіг та стан імунного захисту у дітей, хворих на гостру пневмонію / Т.М. Недошитко, С.О. Погурська, І.В. Кміта [и др.] // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2002. – № 2. – С. 50-51.
6. Гайдаш І. Вплив ліпополісахаридів (ЛПС) етіологічних агентів гострих пневмоній у дітей на фагоцитарну активність моноцитів *in vitro* / І. Гайдаш // *Матеріали XI Ювілейного міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, присвяченому 50-річчю заснування Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського*. – Тернопіль, 2007. – С. 22.
7. Диагностика и лечение тяжёлых пневмоний у детей / М.А. Георгијани, В.А. Корсунов, И.Ю. Оди́нец [и др.] // *Клиническая антибиотикотера-*

ния. – 2002. - № 3 (17). – С. 18-22.

8. Одинец Ю.В. Некоторые цитокины крови при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста / Ю.В. Одинец, Н.Х. Амирханова // *Врачебная практика*. – 2004. - № 1. – С. 10-23.

9. Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей / Л.А. Вишнякова, М.А. Никитина, С.И. Петрова [и др.] // *Пульмонология*. – 2005. - № 3. – С. 43-47.

10. Смиян А.И. Современные взгляды на определение активности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста / А.И. Смиян, Т.П. Бында, В.А. Горбась // *Современная педиатрия*. – 2006. - № 3. – С. 76-78.

11. Царькова С.А. Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей и анализ эффективности антимикробной терапии / С.А. Царькова, Я.Б. Бейкин, В.П. Шилова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2002. - № 6. – С. 32-36.

Резюме

Перфильева М.Ю., Бондаренко В.В. *Нарушение иммунного статуса у детей больных пневмонией.*

Иммунный статус детей, больных острой пневмонией, характеризуется снижением содержания в крови Т, В-лимфоцитов, естественных киллеров, развитием гиперсупрессивного варианта иммунодефицита, угнетением фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов, увеличением в крови содержания общих циркулирующих иммунных комплексов, дефицитом в крови Ig М и А, увеличением содержания в крови интерлейкинов-1 β , 6, 8, фактора некроза опухоли- α и α -интерферона. Степень выраженности иммунных нарушений зависит от периода и степени тяжести пневмонии, а также от возраста больных детей. Наиболее глубокие иммунные нарушения имеют место в остром периоде пневмонии, при тяжелом течении, а также у детей младшего возраста.

Ключевые слова: пневмония, иммунный статус, клеточный и гуморальный иммунитет.

Summary

Perfilieva M.Yu., Bondarenko V.V. *Impaired immune status in children with pneumonia.*

The immune status of children with acute pneumonia is characterized by a decrease in the content of T, B-lymphocytes, natural killers in the blood, the development of a hyperinhibitory variant of immunodeficiency, inhibition of the phagocytic activity of monocytes and neutrophils, an increase in the content of general circulating immune complexes in the blood, a deficiency in the blood of Ig M and A, an increase in blood levels of interleukins-1 β , 6, 8, tumor necrosis factor- α and α -interferon. The severity of immune disorders depends on the period and severity of pneumonia, as well as on the age of sick children. The most profound immune disorders occur in the acute period of pneumonia, in severe cases, as well as in young children.

Key words: pneumonia, immune status, cellular and humoral immunity.

Рецензент: д.мед.н., профессор Т.А. Сиротченко

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОБЛЕМЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОППЛЕРОВСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Азаб Хусейн Ахмед, А.В. Торба, В.В. Родович,
Г.П. Концев, А.П. Казьмин*

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»*

*ГУ «Луганский республиканский клинический онкологический
диспансер» ЛНР*

Введение

Предстательная железа является местом двух распространенных заболеваний у стареющих мужчин: доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака простаты. Последний является шестым по частоте злокачественным новообразованием у мужчин старше 55 лет и второй по частоте причиной смерти. Рак простаты - наиболее распространенная карцинома у мужчин. Заболеваемость раком простаты (РПЖ), классифицируемая по возрасту, в ЛНР составляет 35/100000. С возрастом заболеваемость РПЖ увеличивается. Поэтому диагностика и отличие РПЖ от доброкачественных патологий простаты - очень важная клиническая проблема[1].

Важным шагом в ранней диагностике и лечении РПЖ является изучение уровня простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке [2-4]. Хотя Европейская урологическая ассоциация приняла многопараметрическую магнитно-резонансную томографию простаты (МРТ) с эндоректальной катушкой в качестве эталонного метода для локальной диагностики РПЖ, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) по шкале серого с его хорошо известной доказанной диагностической ценностью все еще рассматривается как ценный метод. Новые разработки в сонографической технике и множество новых исследований в литературе указывают на постоянное и динамичное развитие этого метода. С использованием высокочастотных датчиков были получены новые данные по визуализации РПЖ. Гармоническая визуализация тканей, цветной доплер, энергетический доплер - хо-

рошо известные примеры этих разработок [5].

Классический вид рака простаты при исследовании ТРУЗИ - это гипоехогенное поражение, расположенное в периферической зоне предстательной железы. К сожалению, этот диагностический признак имеет низкую чувствительность и специфичность для РПЖ. Лишь 50% гипоехогенных областей, наблюдаемых в периферической зоне предстательной железы, диагностируются как РПЖ, а 30% случаев рака при ТРУЗИ изоэхогенны, а значит невидимые. Низкая положительная прогностическая ценность ТРУЗИ при диагностике злокачественных новообразований снижает эффективность этого метода. Это делает биопсию необходимой при всех поражениях периферической зоны. Поэтому изучаются методы повышения положительной прогностической ценности ТРУЗИ, чтобы снизить общую стоимость и уровень осложнений путём отказа от ненужных биопсий [6].

Клинически злокачественное новообразование подозревается при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) или повышенном уровне ПСА, но ПРИ – субъективный метод. ПСА имеет низкую чувствительность и специфичность в прогнозировании злокачественных новообразований, особенно у пациентов с ПСА <20 нг/ л. Трансректальная сонография обеспечивает изображения простаты с высоким разрешением. Цветной доплер также помогает в оценке кровотока через сосуды предстательной железы и был описан как средство дифференциации злокачественных новообразований. После этого проводится цветная доплерография для оценки кровотока через всю простату и подозрительные очаги.

Ультрасонография - наиболее распространенный метод прямой визуализации простаты, прежде всего потому, что он незаменим при пункционной биопсии под УЗИ-контролем. УЗИ имеет преимущества визуализации в реальном времени, портативности, простоты использования и низкой стоимости. С его помощью осуществляется визуализация зональной анатомии, а ТРУЗИ-навигация, нацеленная на обнаруженное поражение, увеличила частоту выявления РПЖ примерно в два раза по сравнению с систематической биопсией, но также пропустила около 30% рака [7].

Целью нашей работы было изучить способность цветного доплеровского ультразвука (ЦД) в обнаружении рака, вклад ЦД в обнаружение РПЖ. Также сопоставить и оценить эффективность ТРУЗИ и доплерографии и уровней ПСА при раке простаты.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 45 до 82 лет. Среди 50 пациентов, которым был поставлен диагноз опухоли предстательной железы в результате клинического обследования и визуализации, в 7 из которых диагностирован рак, а у остальных 43 - доброкачественные при гистопатологическом исследовании. Из 5 случаев с диагнозом ДГПЖ при гистопатологическом исследовании был обнаружен рак в 2, ДГПЖ с простатитом в 2, ДГПЖ с абсцессом в 1 и 3 случаях.

Таблица 1

Распределение опухолей предстательной железы по возрасту

Возрастные группы	К-во пациентов	%
41 - 50	0	0
51 - 60	1	14
61 - 70	3	43
71 - 80	2	29
>80	1	14
Всего	7	100

Большинство больных раком - 3 из 7 - относились к возрастной группе от 61 до 70 лет. Таким образом, средняя возрастная группа для рака простаты в нашем исследовании - 61-70 лет, а средний возраст - 66 лет.

Таблица 2

Возрастное распределение доброкачественных опухолей предстательной железы (ДГПЖ) в исследуемой популяции

Возрастные группы	Количество больных	%
41 - 50	2	4
51 - 60	3	7
61 - 70	12	28
71 - 80	18	42
>80	8	19
Всего	43	100

Большинство пациентов 30 из 43 (70%) случаев ДГПЖ относились к возрастной группе 61-80 лет. Таким образом, средняя возрастная группа для ДГПЖ в нашем исследовании составляла 61-80 лет, а средний возраст - 68,9 года. В возрасте 80 лет число больных ДГПЖ составляет 35 из 43 (81,4%).

ТРУЗИ и цветной доплер с корреляцией данных ПСА и гистопатологического исследования

Гистопатологический диагноз			ТРУЗИ	ТРУЗИ + доплер	ПСА +
РПЖ	7		5	6	4
ДГП	39	43	40	41	28
ДГП+простатит	3				
ДГП+абсцесс	1				

Диагноз опухоли предстательной железы в результате клинического обследования и визуализации был у 7 (семь) пациентов. У остальных 43 при гистопатологическом исследовании найдены доброкачественные процессы. ТРУЗИ правильно поставил диагноз 45 пациентам. Ошибочным был диагноз у 5 пациентов. Таким образом, ТРУЗИ позволяет точно диагностировать 90% опухолей простаты. ТРУЗИ с цветным доплером поставил правильный диагноз 47 пациентам с ошибочным диагнозом у 3. Таким образом, точность диагностики опухолей простаты равна 94%.

Простатит и абсцесс исключены из нашего исследования, поэтому их значения не использовались при расчете процентов.

Уровень ПСА был повышен у 4 больных раком и нормальный у 28 пациентов с ДГПЖ. Таким образом, по ПСА правильно диагностирован РПЖ у 32 пациентов. Ошибочной была диагностика опухоли предстательной железы у 18 пациентов (точность 64%). Итак, согласно нашему исследованию, ТРУЗИ с цветным доплером более точен, чем ПСА.

Таблица 4

ТРУЗИ корреляции с гистопатологическим исследованием

ТРУЗИ	Гистопатологическое исследование		Итого
	РПЖ	доброкачественные	
РПЖ (8)	5	3	8
Доброкачественные	2	40	42
В с е г о	7	43	50

ТРУЗИ показало 8 случаев рака простаты и 42 случая ДГПЖ. Однако гистологически диагностировано 7 случаев как РПЖ, а 43 как аденомы простаты. Из 8 раковых заболеваний, диагностированных с помощью ТРУЗИ, 5 подтверждено гистологически, а у 3 была обнаружена ДГПЖ (ложноположительный результат). Из 42 случаев, диагностированных

как ДГПЖ с помощью ТРУЗИ, 40 были подтверждены гистологически, а у 2 был обнаружен рак (ложноотрицательный).

Исследование проводилось с использованием ультразвукового оборудования класса премиум с трансректальным датчиком переменной частоты от 5 до 12 МГц.

Пациенты укладывались в положении лежа на левом боку с согнутыми коленями и бедрами. Для оптимального исследования между латексной манжетой и ректальным зондом было распределено достаточное количество геля. У всех пациентов была тщательно исследована вся предстательная железа в аксиальном и сагиттальном сечениях. Во время обследования наличие неровностей контура и асимметрии долей железы трактовалось как отклонение от нормы.

Регистрировали гипозехогенные поражения периферических зон при ТРУЗИ. Коэффициент усиления доплера был установлен чуть ниже уровня фонового шума. Все изображения в режиме цветного доплера (ЦД) были проанализированы, и васкуляризация была оценена, как показано на рис. 1.

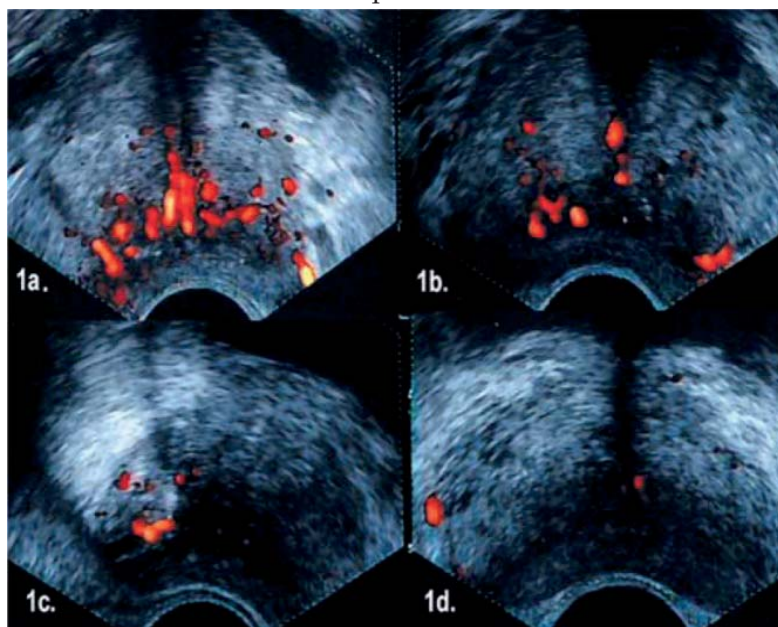


Рис. 1. а) Степень 3 (диффузный поток по всей железе), б) Степень 2 (очаговая интенсивная картина потока в правой периферической зоне), в) Сте-

пень 1 (фокусный ослабленный поток в правой периферической зоне), d) Степень 0 (слабый поток в правой периферической зоне). Оценка 0 считалась отрицательной, а оценки 1, 2 и 3 - положительными [7].

Процедура трансректальной биопсии начиналась после оценки экстроструктуры простаты.

Использовалось устройство для биопсии и режущая игла 18 калибра. Введение иглы в самую проксимальную область поражения мишени подтверждалось на экране. Затем был приведен в действие пистолет для биопсии, а образец ткани в 10% растворе формалина отправлялся для гистологического исследования. Дополнительные биопсии включали восемь основных систематических биопсий ТРУЗИ (шесть образцов из периферической зоны, два образца из переходной зоны) и, если были гипоехогенные и/или положительные области ЦД, по два образца из каждой. Если ЦД отображал диффузную кластеризацию сосудов (степень 3), образцы были взяты из области, где был виден наиболее интенсивный сигнал. Когда пациенты имели нормальные результаты при пальцевом ректальном исследовании, ТРУЗИ и ЦД, выполнялось только 6 пункционных биопсий.

Статистический анализ: результаты визуализации коррелировали с гистологическими исследованиями. Результат считался истинно положительным, если хотя бы одна биопсия была положительной в той же области, что и визуализированное поражение. Результат считался истинно отрицательным, если во время исследования не было обнаружено положительных результатов биопсии без видимых повреждений. Были рассчитаны чувствительность, специфичность, а также положительные и отрицательные прогностические значения диагноза рака. Достоверность оценивалась с помощью критерия хи-квадрат ($p = 0,05$).

Полученные результаты и их обсуждение

Карта васкуляризации оценивалась на срезах, проходящих через разные области железы. Цветовой поток оценивали по 3-бальной шкале. Полученные данные сравнивали с результатами патологии. Обследование ЦД проводилось на очагах с патологией ТРУЗИ. В случаях без патологии, исследование ЦД проводилось тщательно, чтобы оценить диффузную аномальную васкуляризацию железы. Степень нарушений по ЦД как очаговых, так и генерализованных патологий оценивалась по шкале от 0 до 3, как описано в выше.

Корреляция положительных результатов биопсии с результатами ЦД и ТРУЗИ суммирована в таблице 5.

Шесть из 15 гипоезохонных гиперваскулярных поражений (40%) оказались злокачественными. Хотя рак был выявлен только в одной из 16 гипоезохонных несосудистых областей (6%), в семи из девяти негипоезохонных гиперваскулярных областях (77%) обнаружен рак. Положительные области ЦД были определены в 24 случаях (31%), из которых 13 были злокачественными и 11 доброкачественными. 10 из 50 пациентов (21%) имели аденокарциному простаты. По степени васкуляризации 52 случая (68%) были идентифицированы как отрицательные (степень 0). Пять (6,5%), восемь (10%) и одиннадцать (14%) случаев были определены как степень 1, степень 2 и степень 3 соответственно.

Таблица 5

Корреляция результатов биопсии с положительным результатом на рак с результатами PDUS и TRUS

	Гипоезохонная зона ТРУЗИ (+)	Гипоезохонная зона ТРУЗИ (-)	Всего
Гиперваскулярная зона ТРУЗИ (+)	6/15 (40%)	7/9 (77%)	13/24 (54%)
Гиперваскулярная зона ТРУЗИ (-)	1/16 (6%)	3/36 (8%)	4/52 (7%)
И т о г о	7/31 (22%)	9/45 (20%)	16/76 (21%)

Картина потока при данном гистологическим диагнозе изображена на рис. 2. При 2-м, 3-м и 4-м типам не было обнаружено гиперэзохонных признаков ТРУЗИ, а прицельные биопсии дали доброкачественные результаты. Однако во всех этих случаях исследование ЦД выявило аномальные гиперваскулярные области в периферической зоне, из которых были взяты дополнительные биопсии. Гистологическое исследование выявило аденокарциному предстательной железы в этих трех типах картины ЦД. Не было обнаружено значимой корреляции между оценками по шкале Глисона и оценкой ЦД.

Из 11 ложноположительных случаев, показанных с помощью ЦД, у шести была умеренная воспалительная реакция и гиперплазия эпителия, а в двух - доброкачественная ткань предстательной железы. В результате 3 из 6 случаев аденокарциномы были выявлены с помощью ЦД, а 2 - с помощью ТРУЗИ. В ходе биопсии под контролем ЦД было пропущено три случая, один из которых имел вид бессосудистого гипоезохонного узла в серой шкале ТРУЗИ. Два других случая аденокарциномы не были ни гипоезохонными при ТРУЗИ по

шкале серого, ни гиперваскулярными при ЦД. Три пропущенных случая были продемонстрированы с помощью систематической ТРУЗИ-биопсии. Хотя 24 случая (31%) были отрицательными при ТРУЗИ, 31 случай были аномальными при ТРУЗИ по серой шкале.

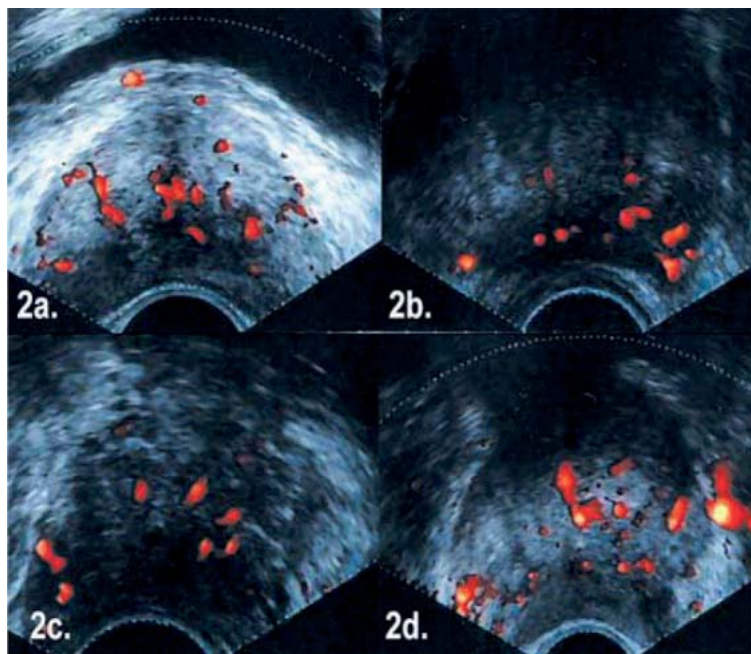


Рис. 2. а) (степень 3) Картина диффузного усиления кровотока в железе (гистологический диагноз: хронический простатит), б) (степень 3) Фокально диффузный характер кровотока в левой периферической зоне (гистологический диагноз: аденокарцинома), с) (степень 1) Фокально низкий кровоток в правой периферической зоне (гистологический диагноз: аденокарцинома), d) (2 степень) Фокальный интенсивный поток в правой периферической зоне (гистологический диагноз: аденокарцинома)

Увеличение использования скрининга уровня ПСА в последние несколько лет привело к снижению смертности от рака простаты. Однако в случаях с уровнем ПСА в сыворотке от 4,1 до 10 нг / мл показатели положительной биопсии все еще низкие, и невозможно избежать ненужных биопсий. С другой стороны, анализ ПСА может быть ответственным за диагностику клинически незначимых видов рака простаты, иногда не обнаруживаемых на образцах после простатэктомии. Кроме того, до 15% агрессивных злокачественных опухолей с баллами по шкале Гли-

сона ≥ 7 не обнаруживаются с помощью ПСА [8]. Рак простаты характеризуется повышенной васкуляризацией по сравнению с нормальной тканью простаты из-за неоваскуляризации и / или роста сосудистой емкости существующей паренхимы [9].

После того, как стало доступно цветное доплеровское ультразвуковое исследование (ЦД), было проведено множество исследований для оценки васкуляризации при раке простаты. Однако ЦД не может отображать гиперваскуляризацию в небольших опухолях; следовательно, ЦД имеет преимущество в том, что показывает очень низкий сосудистый кровоток. Недавние исследования пытались улучшить показатели оценки рака с помощью биопсий, взятых из аномальных сосудистых очагов, на которые указывает ЦД. Sayed и соавт. [2016] оценили ЦД в 36 вероятных случаях рака простаты. Они обнаружили, что ЦД определяет подходящие места для биопсии [10]. Sauvain et al. [2016] сообщили о высоких диагностических характеристиках ЦД для оценки рака простаты с 98% чувствительностью и 99% NPV [11]. Эти исследования показали, что ЦД является надежным методом оценки рака простаты, и предполагают, что он также может прогнозировать агрессивность опухоли.

С помощью методов ТРУЗИ и ЦД частота положительных результатов биопсии немного выше, чем при систематической биопсии, 13% против 9,7% соответственно [12]. Также установлено, что негипоэхогенные гиперваскулярные очаги приводят к более высоким показателям рака, чем несосудистые гипоэхогенные очаги, а значит ЦД помогает в идентификации дополнительного рака [7].

В настоящем исследовании нашей целью было оценить практическую полезность и ограничения биопсии под контролем ЦД путем сравнения ее с ТРУЗИ по шкале серого и систематической биопсией под контролем ТРУЗИ. Шесть из 15 гипоэхогенных гиперваскулярных поражений были злокачественными (40%), что позволяет предположить, что биопсии следует брать как из ЦД-, так и из ТРУЗИ-положительных областей. Интересно, что гипоэхогенные несосудистые области дали только 6% положительных диагнозов рака, в то время как гиперваскулярные негипоэхогенные области – 77% положительных диагнозов рака. Эти данные подтверждают преимущество ЦД над ТРУЗИ в выборе потенциальных очагов биопсии и предполагают, что биопсия под контролем ЦД имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с ТРУЗИ.

В этом исследовании ТРУЗИ и ПУЗИ выявили семь и тринадцать случаев рака соответственно. Биопсия под контролем PDUS может выявить раковые образования, пропущенные при систематической биопсии с помощью ТРУЗИ и секстанта. Однако биопсия под контролем PDUS была пропущена в трех из 16 случаев рака, диагностированных с помощью комбинации PDUS, TRUS и систематической биопсии. Это означает, что PDUS определяет подходящие области для биопсии и увеличивает скорость выявления рака; однако он не обладает достаточной точностью, чтобы исключить систематическую биопсию секстанта. В недавнем исследовании изучалась взаимосвязь между гиперваскуляризацией и оценками Глисона. Авторы пришли к выводу, что ультразвуковая доплерография может способствовать оценке агрессивности рака простаты и помочь направить биопсию в более агрессивные очаги [13]. Напротив, наше исследование не продемонстрировало значительной корреляции между оценками Глисона и градацией потока. Показатели Глисона могут быть высокими при кластеризации с низким фокусным потоком, в то время как поражения с интенсивной кластеризацией очаговых потоков могут иметь низкие баллы по шкале Глисона. При воспалении предстательной железы на артериолярном уровне возникает повышенный кровоток с медиаторами воспаления, что приводит к усилению картины кровотока на ЦД с интенсивной кластеризацией кровотока. И воспалительные изменения, и рак простаты выявляются на ЦД в виде гиперваскулярных очагов. Отличить злокачественные поражения от доброкачественных в некоторых исследованиях пытались по результатам ЦД [13, 14]. Авторы сообщили, что ЦД улучшил специфичность ТРУЗИ для выявления опухолей простаты, но не улучшил общую точность или чувствительность. Они также пришли к выводу, что ЦД может играть роль в формировании изображения для фокальной терапии рака. Необходимы дополнительные исследования, чтобы продемонстрировать лучшую оценку рака с помощью визуализации ЦД [15].

Выводы

ЦД определяет гиперваскулярные очаги как подходящие области для биопсии. В сочетании с ТРУЗИ и систематической биопсией дополнительные биопсии из этих очагов повышают оценку рака. Однако биопсия под контролем ЦД без систематической биопсии оказывается недостаточно точной. Следовательно, следует сочетать биопсию под контролем ТРУЗИ с ЦД.

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:10–30.
2. Lee F, Torp-Pederson S, Littrup PJ. Hypoechoic lesions of the prostate. *Radiology.* 1989;170:29–32.
3. Nelson ED, Sotoroff CB, Gomella LG, et al. Targeted Biopsy of the Prostate: The Impact of Color Doppler Imaging and Elastography on Prostate Cancer Detection and Gleason Score. *Urology.* 2007;70:1136–40.
4. Kravchick S, Cytron S, Peled R, et al. Optimal combinations for detection of prostate cancer: systematic sextant and laterally directed biopsies versus systematic sextant and color Doppler-targeted biopsies. *J Urol.* 2004;63:301–5.
5. Eisenberg ML, Cowan JE, Carroll PR, et al. The adjunctive use of power Doppler Imaging in the Preoperative Assessment of Prostate Cancer. *BJU Int.* 2010;105:1237–41.
6. Multiparametric ultrasound: evaluation of greyscale, shear wave elastography and contrast-enhanced ultrasound for prostate cancer detection and localization in correlation to radical prostatectomy specimens. Christophe K. Mannaerts, Rogier R. Wildeboer, Arnoud W. Postema, Johanna Hagemann, Lars Budäus, Derya Tilki, Massimo Mischi, Hessel Wijkstra, Georg Salomon *BMC Urol.* 2018; 18: 98. Published online 2018 Nov 8. doi: 10.1186/s12894-018-0409-5
7. Doppler Spectral Waveform Parameters at Neurovascular Bundle Vessels in Patients with Prostate Biopsy. Yuh-Shyan Tsai, Yeong-Chin Jou, Chia-Hong Chen, Chien-Chen Chang, Wen-Horng Yang, Jan-Li Lai, Tzong-Shin Tzai *J Endourol.* 2014 Mar 1; 28(3): 364–370. doi: 10.1089/end.2013.0383
8. Prostate Biopsy for the Interventional Radiologist. Cheng William Hong, Hayet Amalou, Sheng Xu, Baris Turkbey, Pingkun Yan, Jochen Kruecker, Peter A Pinto, Peter L Choyke, Bradford J Wood. *J Vasc Interv. Radiol.* Published in final edited form as: *J Vasc Interv Radiol.* 2014 May; 25(5): 675–684. Published online 2014 Feb 26. doi: 10.1016/j.jvir.2013.12.568
9. Prostate Cancer Detection and Diagnosis: The Role of MR and its Comparison to other Diagnostic Modalities – A Radiologist's Perspective. Tobias Penzkofer, Clare M. Tempany-Afzal *NMR Biomed.* 2014 Jan; 27(1): 10.1002/nbm.3002.
10. Prospective evaluation of prostate with transrectal spectral Doppler with biopsy correlation: a clinicopathologic study. Syed M Danish Qaseem, Nitin P Ghonge, Bharat Aggarwal, Sanjeev Singhal. *Br J Radiol.* April 2016; 89(1060): 20150830. doi: 10.1259/bjr.20150830
11. Limiting overdiagnosis of low-risk prostate cancer through an evaluation of the predictive value of transrectal and power Doppler ultrasonography. Jean Luc Sauvain, Elise Sauvain, Roger Papavero, Didier Louis, Paul Rohmer *J Ultrasound.* 2016 Dec; 19(4): 275–280. doi: 10.1007/s40477-016-0218-1

12. *Classification of Focal Prostatic Lesions on Transrectal Ultrasound (TRUS) and the Accuracy of TRUS to Diagnose Prostate Cancer.* Ho Yun Lee, Hak Jong Lee, Seok-Soo Byun, Sang Eun Lee, Sung Kyu Hong, Seung Hyup Kim *Korean J Radiol.* 2009 May-Jun; 10(3): 244–251. doi: 10.3348/kjr.2009.10.3.244

13. *Contribution of Radiology to staging of prostate cancer.* Sungmin Woo, Soleen Ghafoor, Hebert Alberto Vargas *Semin Nucl Med.* 2019 Jul; 49(4): 294–301. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.02.007

14. *Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review* Arnoud Postema, Massimo Mischì, Jean de la Rosette, Hessel Wijkstra *World J Urol.* 2015; 33(11): doi: 10.1007/s00345-015-1523-6

Резюме

Азаб Хусейн Ахмед, Торба А.В., Родович В.В., Копцев Г.П., Казмин А.П. Значение ультразвукового доплеровского исследования для получения положительных результатов пункционной биопсии рака предстательной железы.

Цель этого исследования - сравнить влияние трансректального цветного доплера (ЦД) и ТРУЗИ в В-режиме на диагностику рака простаты. 50 пациентов, которым проводились трансректальные ТРУЗИ и ЦД, прошли шесть систематических биопсий режущей иглой под контролем ТРУЗИ с дополнительными пункциями областей с повышенным кровотоком. Гистологические диагнозы классифицировались как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, интраэпителиальная неоплазия и аденокарцинома. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность ЦД составили 81%, 81%, 54% и 94% соответственно. ЦД имел большую чувствительность и специфичность, чем ТРУЗИ (43% и 60% соответственно), и более точно выявлял случаи рака. Таким образом, гиперсосудистые очаги при ЦД являлись прицельными мишенями для пункционной биопсии. В сочетании с биопсией под контролем ТРУЗИ, ЦД увеличивал частоту выявления рака в подозрительных гипervasкулярных очагах. Трансректальную биопсию под контролем ЦД следует сочетать с биопсией под контролем ТРУЗИ по серой шкале для повышения точности диагностики рака простаты.

Ключевые слова: биопсия, рак, доплерография, простата.

Summary

Azab Hussein Ahmed, Torba A.V., Rodovich V.V., Koptsev G.P., Kazmin A.P. *The value of Doppler ultrasound for obtaining positive results of puncture biopsy in prostate cancer.*

The aim of this study is to compare the effect of transrectal color Doppler (CD) and B-mode TRUS on the diagnosis of prostate cancer. 50 patients who underwent transrectal TRUS and CD underwent six systematic TRUS-guided cutting needle biopsies with additional punctures of areas with increased blood flow. Histological diagnoses were classified as benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of CD were 81%, 81%, 54% and 94%, respectively. CD had a higher sensitivity and specificity than TRUS (43% and 60%, respectively), and there were more accurately detected cases of cancer. Conclusion: hypervascular foci in CD were targets for the additional puncture biopsies. In combination with TRUS-guided biopsy, CD increased the rate of cancer detection in suspicious hypervascular lesions. Transrectal CD-guided biopsy should be combined with TRUS-guided gray scale biopsy to improve the accuracy of the diagnosis of prostate cancer.

Key words: biopsy, cancer, Doppler ultrasonography, prostate.

Рецензент: д.мед.н., профессор Л.А. Шкондин

ХРОНИЧЕСКИЕ ФАРИНГИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

И.Е. Берест, Т.М. Приставко, Т.В. Дорошенко

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Удельный вес обращений пациентов к оториноларингологу по поводу обострений хронического фарингита (ХФ) по данным разных авторов остаётся стабильно высоким [1, 2]. Эффективность лечения напрямую зависит от тщательного сбора анамнеза, анализа этиологии и патогенеза заболевания, что требует индивидуального подхода к каждому больному. Актуальным остаётся вопрос лечения таких больных в связи с частым неэффективным лечением обострений хронического фарингита классическим «противовоспалительным» подходом. Частые обострения и кратковременный эффект от такого лечения заставляют задуматься о возможных причинах. В связи с этим возникает интерес к публикациям, посвященным гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), вызывающей внепищеводные поражения других органов, в том числе и слизистой задней стенки глотки [3-7].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - полисимптомное заболевание, обусловленное повреждением пищевода и смежных органов вследствие первичного нарушения двигательной функции пищевода, ослаблением антирефлюксного барьера нижнего пищеводного сфинктера, снижения пищеводного клиренса и опорожнения желудка, которые ведут к длительному спонтанному контакту слизистой пищевода с кислым желудочным содержимым [3]. Если расслабляется верхний пищеводный сфинктер, то содержимое может попадать в гортаноглотку, что называется фаринголарингеальным рефлюксом (ФЛР), который может быть одним из факторов, поддерживающих воспалительную реакцию слизистой оболочки глотки, приводя или обостряя в ней хронический процесс [5, 6]. Обращает на себя внимание тот факт, что диагностика сопутствующей ГЭРБ затруднительна в связи с тем, что часто у больных отсутствуют типичные жалобы ГЭРБ, при

эндоскопическом исследовании выявляется ГЭРБ в эндоскопически негативной стадии, и это нередко врачами ошибочно расценивается как отсутствие ГЭРБ [7].

Целью исследования было повысить эффективность лечения больных с обострениями хронических фарингитов на фоне ГЭРБ путем назначения патогенетического лечения.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 83 пациента с диагнозом хронический фарингит в стадии обострения. Всем обследованным была выполнена рН-метрия секрета глотки универсальной индикаторной бумагой [8]. Диагностика ГЭРБ основывалась на клиническом обследовании пациентов врачом-гастроэнтерологом с применением фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) перед лечением для выявления поражения слизистой оболочки пищевода и желудка. Среди жалоб больных обращали внимание на специфические для ГЭРБ «рефлюксные симптомы» - изжогу, кислую отрыжку после еды, особенно при переедании, жжение за грудиной, которые усиливаются при наклоне, в положении лежа, особенно на правом боку, приеме некоторых видов пищи (томаты, соки цитрусовых, шоколад). А также на фарингеальные жалобы, среди которых - избыточное слезеобразование, чувство кома в гортле и/или наличие болевых ощущений, желания «прочистить, почесать гортль», жжение, кашель, першение. Затем пациенты с хроническим фарингитом и ГЭРБ (64 пациента) были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого комплекса лечебных мероприятий. В 1-ю клиническую группу вошли 29 обследуемых, которым назначалось местное противовоспалительное лечение по поводу обострения хронического фарингита - полоскание гортли отваром трав ромашки, календулы 3р./д., орошение гортли аэрозолем, содержащим гексэтидин («Гексорал») до 5-6 р./д. в течение 5-7 дней, больным с хроническим гипертрофированным фарингитом проводилось смазывание гранул на задней стенке глотки 10% раствором нитрата серебра [9, 10]. Во второй клинической группе (35 больных) также проводилось лечение ГЭРБ согласно рекомендациям Европейского общества гастроэнтерологов и специалистов по питанию (ESPGHAN) [11, 12]. Назначался блокатор желудочной секреции: дексилант - по 30 мг 1 раз в день в течение 4 нед., одновременно применялся прокинетики - итоприд по 50 мг 3 раза в день за 15-20 мин до еды и перед сном, курсом 1 месяц.

Различия по качественным показателям оценивались с помощью непараметрического критерия хи-квадрат (χ^2). В качестве критерия статистической значимости принималась вероятность ошибки $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Учитывая жалобы, анамнез, результаты рН-метрии секрета глотки (увеличение его кислотности, $pH < 5,0$), ФЭГДС, после консультации гастроэнтеролога диагноз ГЭРБ был верифицирован у 64 (77,1%) больных с обострением хронического фарингита. Хронический катаральный фарингит имел место у 23 (35,9%), хронический гипертрофический – у 41 (64,1%) больного. У 8 (12,5%) больных при эндоскопии пищевода выявлена негативная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

При поступлении статистически значимых различий по критериям между клиническими группами не выявлено. Динамика симптомов у больных ХФ, ассоциированном с ГЭРБ, в обеих клинических группах на 7-й день лечения приведена в таблице 1.

Таблица 1

Результаты лечения на 7-й день

№	Критерии	1 клиническая группа лечение ХФ (n=29)		2 клиническая группа лечение ХФ+ГЭРБ (n=35)	
		При поступлении	7-й день	При поступлении	7-й день
1.	чувство кома в горле и/или наличие болевых ощущений	29 (100%) [#]	12 (41,4%) ^{**}	35(100%) [#]	6(17,1%) ^{**}
2.	избыточное слезе-образование	19 (65,5%)	7 (36,8%)	22(62,8%)	12(34,3%)
3.	жжение, першение, кашель	26 (89,7%) [#]	14 (53,8%) ^{**}	32(91,4%) [#]	7(21,9%) ^{***}
4.	«рефлюксные симптомы»	29 (100%)	27 (93,1%) [*]	35(100%) [#]	12(34,3%) ^{**}
5.	рН-метрия секрета глотки ($pH < 5,0$)	29 (100%)	27 (93,1%) [*]	35(100%) [#]	11(31,4%) ^{**}
6.	гиперемия и отек слизистой оболочки задней стенки глотки	29(100%) [#]	13(44,8%) ^{**}	35(100%) [#]	9(25,7%) ^{**}

Примечание: * – статистически значимо между группами ($p < 0,05$); [#] – статистически значимо внутри группы ($p < 0,05$).

Установлено, что в обеих клинических группах у обследуемых на фоне проводимых лечебных мероприятий симптомы претерпевали положительную динамику. В то же время, во 2-й группе на фоне назначенной терапии ГЭРБ отмечалась более выраженная положительная динамика: болевые ощущения в глотке и першение оставались у 6 (17,1%) и 7 (21,9%) пациентов против 12 (41,4%) и 14 (53,8%), гиперемия и отёк задней стенки глотки сохранялись только у 9 (25,7%) против 13 (44,8%) в 1-й группе ($p < 0.05$). Кроме того, во 2-й группе отмечено наступление положительной динамики в клинической симптоматике ГЭРБ, что обусловлено адекватно проводимой терапией по поводу диспептических явлений. «Рефлюксные симптомы» отмечались лишь у 12 (34,3%) больных, кислая реакция секрета глотки регистрировалась у 11 (31,4%) больных против 27 (93,1%) больных в первой группе.

Выводы

Среди больных с обострениями хронического фарингита выявлен высокий процент (77,1%) больных, у которых хронический фарингит ассоциирован с ГЭРБ. Для выявления хронического фарингита, ассоциированного с ГЭРБ, необходимо тщательное выяснение симптомов, анамнеза жизни больных, проведение оториноларингологического осмотра, консультация гастроэнтеролога с оценкой клинико-лабораторных и инструментальных обследований. Диагностика сопутствующей ГЭРБ затруднительна в связи с тем, что при эндоскопическом исследовании может выявляться ГЭРБ в эндоскопически негативной стадии. Обычная рН-метрия секрета глотки в амбулаторной практике может помочь выявить фаринго-ларингеальный рефлюкс. При подтверждении диагноза ФЛР эффективным патогенетическим лечением является медикаментозная коррекция диспепсических явлений.

Литература

1. Фарингит (клинико-морфологические аспекты и криохирургия / Плужников М. С., Панова Н. В., Левин М. Я., Лавренова Г. В., Афанасьева И. А.; под ред. М. С. Плужников - СПб.: Диалог, 2006. - 120 с.
2. Alcaide A. L. Pharyngitis and epiglottitis / A. L. Alcaide, A. L. Bisno // *Infect Dis Clin North Am.* - 2006. - № 21. - P. 449-469.
3. Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике клинициста / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.Г. Чиж, Т.Е. Липатова. - Самара, 2004. - 195 с.
4. Асманов А.И. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога / А.И. Асманов, З.К. Ханакеева, Н.Д. Пивнева // *Рос. вестник перинат. и педиатрии.* - 2017. - №62 (6). - С.87-91.

5. Журавлев А.С. Особенности течения хронического гипертрофического фарингита у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.С. Журавлев, Ю.М. Калашиник // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2009. - №2. - С. 37-42.

6. Malagelada J.R. Review article: supraoesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease / J.R. Malagelada // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2004. - № 19 (1). - Р. 43-48.

7. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / О.Я.Бабак, Г.Д.Фадеев. - Киев, 2000. - 175 с.

8. Лунев А.В. Показатели рН-метрии секрета глотки и гортани больных хроническим ларингитом и фаринголарингеальным / А.В. Лунев // Аспирантский вестник Поволжья. - 2009. - № 7-8. - С.28-31.

9. Шайхова Х. Э. Совершенствование методов лечения больных с различными формами хронического фарингита / Х.Э. Шайхова, А.С. Одилова // Молодой ученый. - 2017. - №3. - С. 270-272.

10. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита / А.С. Лопатин // РМЖ. - 2001. - №16. - С.694.

11. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. - 2009. - № 49. - Р.498-547.

12. Васильев Ю.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: принципы лечения больных / Ю.В.Васильев // Гастроэнтерология (приложение consilium medicum). - 2011. - № 2. - С.22-25.

Резюме

Берест И.Е., Приставко Т.М., Дорошенко Т.В. Хронические фарингиты, ассоциированные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

В статье приведены данные обследования 83 больных с обострением хронических фарингитов, у 64 (77,1%) больных выявлен хронический фарингит на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Обычная рН-метрия секрета глотки в амбулаторной практике может помочь выявить фаринголарингеальный рефлюкс. Сделаны выводы о том, что при обострениях хронических фарингитов, ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, эффективным патогенетическим лечением является медикаментозная коррекция диспепсических явлений.

Ключевые слова: хронический фарингит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рН-метрия секрета глотки.

Summary

Berest I.Ye., Pristavko T.M., Doroshenko T.V. Chronic pharyngitis associated with gastroesophageal reflux disease.

The article presents the survey data of 83 patients with chronic pharyngitis, 64 (77,1%) patients had chronic pharyngitis associated with gastroesophageal reflux disease. pH-metry of pharyngeal secret in outpatient practice can help identify faringo-laryngeal reflux. The following conclusion was made: in case of chronic pharyngitis associated with gastroesophageal reflux disease medical pathogenetic treatment of dyspeptic disorders is an effective treatment.

Key words: chronic pharyngitis, gastroesophageal reflux disease, pH-metry of the pharyngeal secret.

Рецензент: д.мед.н., доцент И.А. Шаповалова

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И ВОЗМОЖНОСТИ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО
МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА.
ОПЫТ РАБОТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ**

С.Л. Битюков

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»*

ГУ ЛНР Луганская городская многопрофильная больница № 3

Введение

Мезентериальный тромбоз (МТ) является лишь одной из стадий (фаз) развития сложного процесса под названием абдоминальный ишемический синдром. В ургентной хирургии мы можем сталкиваться с абдоминальным ишемическим синдромом на любой из фаз его развития. Конечно, наиболее ярко и манифестированно протекает его последняя стадия – стадия декомпенсации, но и остальные фазы мы можем видеть. Но не всегда акцентируем свое внимание на их проявлениях и диагностируем. Это связано, прежде всего, с тем, что клиника абдоминальной ишемии успешно маскируется под, практически, все острые хирургические заболевания брюшной полости. Но мы, без специальных методов исследования, не в состоянии провести успешную дифференцировку между этими патологиями. Удельный вес пациентов с мезентериальным тромбозом в структуре госпитализированных больных в хирургических стационарах в настоящее время составляет от 0,05 до 7,6% [1] от всей острой хирургической патологии. Отсутствие четкой клинической картины, отсутствие специфических лабораторных данных, позволяющих достоверно подтвердить диагноз мезентериальной ишемии, и трудности ранней диагностики способствуют сохранению высокой летальности в 50-89% при этой патологии [6].

Наиболее частыми причинами нарушения артериального кровотока являются ишемическая болезнь сердца и кишечника, атеросклероз сердца и сосудов, пороки сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность. У большинства больных отмечены нарушения сердечного ритма [1].

В связи с полиморфной клиникой МТ и нашими ограниченными техническими возможностями, на первое место в дифференциальной диагностике выступают лапароцентез и эксплоративная лапаротомия, что позволяет поставить диагноз тромбоза и определить объем оперативной помощи. Поэтому, все пациенты оперированы с клинической картиной перитонита [2].

Оперативные вмешательства, применяемые при декомпенсации острого нарушения мезентериального кровообращения в системе верхней брыжеечной артерии включают в себя : 1. Операции на сосудах. 2.Резекция кишки. 3. Сочетание операций на сосудах и кишечнике. 4. При перитоните: резекция, лапаростомия, программные санации брюшной полости [1].

Скоротечность некробиотических изменений в кишечной стенке и прогрессирование перитонита при МТ не позволяют в полной мере и сразу оценить протяженность ишемических поражений кишечника в ходе операции [2,3,7,8]. Поэтому пациентам с острым МТ, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом, септическим шоком, полиорганной недостаточностью, резекция кишки осуществлялась без анастомоза, проводилась интенсивная терапия и последующий *demag control* через 24-48 часов (European Society for Trauma and Emergency Surgery 2016).

Материал и методы исследования

В данной работе представлены результаты лечения 12 пациентов с МТ, поступивших в хирургическое отделение 3 городской больницы г.Луганска в 2018 г. Большинство пролеченных были женщины – 8 (66,6%). Возраст пациентов колебался от 64 до 88 лет, медиана составила 75лет. Все больные имели кардиальную патологию. Методы визуализации патологии напрямую зависят от технической оснащенности больницы: провести КТ брюшной полости с контрастированием ветвей брюшной аорты как и ультразвуковое дуплексное сканирование в ургентных условиях не представляется возможным. Поэтому основным методом диагностики являлась эксплоративная лапаротомия (паллиативная лапаротомия по данным литературы, составляет до 50-60 % [5]). Так же, в 3 городской больнице отсутствуют условия и возможности для проведения операций на сосудах, что ограничивает оперативное пособие в объеме резекции пораженного кишечника. Длительное время вопрос о формате завершения абдоминального этапа операции оста-

ется дискуссионным. Но в настоящее время, предпочтение отдается обструктивным резекциям, программируемым релапаротомиям с отсроченным наложением межкишечного анастомоза [2,6,9], что и применялось в отделении.

Полученные результаты и их обсуждение

В течение 2018 года в хирургическое отделение поступило 12 больных с клиникой острой мезентериальной ишемии (ОМИ). Из всех поступивших умерло 7 больных (58,3%) и выписаны 5 (41,7%). Что полностью соответствует данным открытых источников [6]. Все больные имели ту или иную сердечную патологию, наличие которой предопределяет развитие ОМИ [1]. Так, из 12 диагностированных артериальных тромбозов, 10 пациентов (83,4%) имели гипертоническую болезнь (ГБ) : ГБ 11 степени – 5 человек (41,7%) и ГБ 111 степени – 5 человек (41,7%). Только у 2 больных ГБ не была диагностирована : при этом 1 больной поступил в крайне тяжелом состоянии с выраженной полиорганной недостаточностью и гипотензией и 1 (8,3%) имел в анамнезе недостаточность митрального клапана без ГБ. Из поступивших, 6 пациентов (50%) имели диагноз: фибрилляция предсердий, постоянная форма. Сердечная недостаточность 1 степени диагностирована у 3 (25%) и все эти больные были благополучно выписаны из отделения. У остальных 9 (75%) сердечная недостаточность была 111 степени. Из них выписано только 2 (16,6%) и 7 умерли (58,3%).

Из 12 госпитализированных с МТ было прооперировано 9 (75%). Все оперированные больные были взяты в операционную при появлении клиники перитонита, т.е. в 111 стадии развития МТ, что, собственно, отмечается и в литературе [2]. Из прооперированных больных выписано 2 (22,2%) и у 7 (77,8%) наступил летальный исход. Из всех оперированных успешным можно считать результат у 3-х больных (33,3%). При этом 2-е были выписаны из отделения. У 1-ой больной, после относительно успешной операции, на 61-й день нахождения в стационаре наступила ТЭЛА. Т.о., можно говорить о послеоперационной летальности в пределах 66,6%.

Проведенные оперативные вмешательства распределены следующим образом: диагностическая лапаротомия осуществлена у 5 больных (55,5%), лапароцентез у 1(11,1%), резекция кишечника у 3 (33,3%). Все лапаротомии и резекции в отделении проводились на фоне разлитого перитонита с наложением отсроченного анасто-

за в течение 24-48 часов, с лапаростомой и программной санацией брюшной полости, что является широко признанной, в настоящее время, методикой [1]. У всех прооперированных и выживших больных был диагностирован секторальный МТ и произведена резекция кишечника. По данным литературы летальность после реконструктивных операций в сочетании с резекцией кишечника достигает 87,5% [4]. Т.е., при секторальном артериальном тромбозе оперативное лечение в объеме резекции кишечника и с программированной лапаростомией является достаточно эффективной помощью.

Количество диагностических и палиативных операций при данной патологии, осуществленных в отделении, соответствует литературным данным [5] и свидетельствует о том, что значительное количество больных поступают в стационар в инкурабельном состоянии [2].

Из 12 поступивших с диагнозом МТ, 3 (25%) не были оперированы и получали консервативное лечение. У всех ранее отмечались нарушения циркуляции в других артериальных бассейнах: инсульты, инфаркты головного мозга и миокарда. Одна больная ранее была оперирована по поводу окклюзии верхнебрыжеечной артерии при фибромускулярной ангиодисплазии мезентериальных сосудов и установлен синдром хронической абдоминальной ишемии. Эти больные поступили в фазе обратимых или относительно обратимых изменений до развития декомпенсированной ишемии. Своевременное начало интенсивной терапии позволило предотвратить переход в фазу необратимых изменений с развитием гангрены кишечника и перитонита. Консервативное лечение включало в себя коррекцию водно-электролитных нарушений, назначение антибиотиков широкого спектра действия, вазодилататоров и антикоагулянтов [6]. Проводимая терапия оказалась эффективной и все эти больные были выписаны на амбулаторное лечение.

Выводы.

1. Лечение больных с острой мезентериальной ишемией является сложной задачей с неудовлетворительными результатами и высокой смертностью.
2. Значительное количество эксплоративных лапаротомий и, соответственно, высокая летальность при данной патологии, свидетельствуют о том, что больные поступают в стационар в инкурабельном состоянии, что догоспитальная диагностика оставляет желать лучшего.

3. Эксплоративная лапаротомия в настоящее время остается наиболее достоверным методом диагностики МТ.

4. Оказание хирургической помощи в объеме только резекции кишки имеет летальность, не превышающую летальности после реконструктивных операций в сочетании с резекцией (по данным литературы).

5. Не смотря на ограниченные возможности в современной и рекомендуемой диагностике и лечении, результаты работы отделения статистически соответствуют таковым в доступной литературе.

Литература

1. Багдасаров, В.В. Острые сосудистые болезни кишечника (острая интестинальная ишемия) / В.В. Багдасаров, Е.А. Багдасарова, А.А. Атаян. - Первый Государственный Медицинский Университет им. И.М.Сеченова, Москва, 2014. - 214 с.

2. Комплексное лечение пациентов с острым артериальным мезентериальным тромбозом и перитонитом / А.Я. Коровин, М.Б. Андреева, Д.В. Туркин, Н.А. Трифанов // *Новости хирургии*. - 2018. - Т.26, №2. - С. 23-26.

3. Косинец, В.А. Влияние новой патогенетически обоснованной схемы комплексного лечения распространенного гнойного перитонита на течение воспалительного процесса / В.А. Косинец // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. - 2012. - №8. - С. 69-73.

4. Лечение больных с острой артериальной мезентериальной ишемией / А.Я. Коровин, Н.Н. Андреева, Н.Н. Кизименко, [и соавт.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. - 2013. - №7(142). - С. 23-26.

5. Острая мезентериальная ишемия: подходы к диагностике и оперативному лечению / С.А. Яроцук, А.И. Баранов, Л.Ю. Каташева, Я.М. Леицицин // *Медицина в Кузбассе*. - 2018. - Т.17, №2. - С. 35-42.

6. Острые сосудистые болезни кишечника у взрослых. Клинические рекомендации, проект МЗ РФ, обсужден и утвержден Общероссийским Хирургическим Форумом / Москва, 6 апреля 2018г.

7. Сажин, В.П. Современные тенденции хирургического лечения перитонита. / В.П. Сажин, А.Л. Авдовченко, В.А. Юрищев // *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. - 2007. - №11. - С. 36-39.

8. Шугаев, А.И. Острые нарушения артериального мезентериального кровообращения / А.И. Шугаев, А.В. Вовк // *Вестник Хирургии им. И.И.Грекова*. - 2005. - №164(4). - С. 112-115.

9. *Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery*, 2017.

10. *Acute occlusive mesenteric ischemia: Surgical management and outcomes.* / M.S. Edwards, G.S. Cherr, T.E. Graven, [at all.] // *Ann. Vasc. Surg.* - 2003. - №17(1). - P. 72-79.

Битюков С.Л. *Современные методы и возможности диагностики и лечения острого мезентериального тромбоза. Опыт работы хирургического отделения городской больницы.*

Цель работы заключалась в анализе результатов лечения больных с мезентериальным тромбозом, находившихся на лечении в отделении общехирургического профиля городской клинической больницы № 3 города Луганска. Установлено, что, имеющиеся в распоряжении возможности, позволяют достаточно эффективно диагностировать и лечить синдром мезентериального тромбоза. Полученные данные свидетельствуют, что статистические показатели оперативной активности, послеоперационной летальности и количества эксплоративных лапаротомий находятся в пределах данных, публикуемых в доступной специальной литературе. Оперативные вмешательства, выполняемые в соответствии с последними рекомендациями, позволяют снизить послеоперационную летальность. Применяемая при секторальном тромбозе резекция кишки с отсроченным анастомозом, является достаточно эффективной на сегодняшний день. Эксплоративная лапаротомия, в настоящее время, остается наиболее достоверным методом диагностики мезентериального тромбоза в условиях дефицита высокотехнологичного оборудования на уровне городских больниц.

Ключевые слова: мезентериальный, тромбоз, оперативное, летальность/

Summary

Bityukov S.L. *Modern methods and possibilities of diagnosis and treatment of acute mesenteric thrombosis. Work experience of the general surgical department of the city hospital.*

The aim of the work was to analyze the results of treatment of patients with mesenteric thrombosis who were treated in the general surgical department of the city clinical hospital No. 3 of the city of Lugansk. It has been established that the available opportunities allow us to diagnose and treat the syndrome of mesenteric thrombosis quite effectively. The data obtained indicate that the statistical indicators of operative activity, postoperative mortality and the number of exploratory laparotomies are within the data published in the available specialized literature. Surgical interventions performed in accordance with the latest recommendations can reduce postoperative mortality. Bowel resection with delayed anastomosis used in sectoral thrombosis is quite effective today. Exploratory laparotomy, at present, remains the most reliable method for diagnosing mesenteric thrombosis in conditions of a shortage of high-tech equipment at the level of city hospitals.

Key words: mesenteric, thrombosis, operative, lethal.

Рецензент: к.мед.н., доцент А.В. Торба

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

И.Л. Землянский, В.В. Демиденко
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Неуклонный рост числа больных острым панкреатитом (ОП), высокая частота осложнений тяжёлых форм заболевания с неблагоприятными исходами определяет актуальность рассматриваемой проблемы. Несмотря на то, что в 70-80% наблюдений заболевание характеризуется относительно благоприятной клинической картиной, в 20-30% случаев отмечается его тяжёлое течение [2]. Основными причинами тяжёлых форм являются поздняя госпитализация и определённые сложности для своевременной диагностики и выбора оптимальной лечебно-диагностической тактики [2, 14].

Малодоступными для большинства медицинских учреждений, оказывающих неотложную хирургическую помощь, остаются высокотехнологичные методы диагностики (КТ, МРТ), поэтому ультразвуковая диагностика является самым востребованным, скрининговым инструментальным методом исследования органов брюшной полости, в том числе поджелудочной железы (ПЖ) [6, 11]. Современное ультразвуковое оборудование, имеющее компьютерную цифровую обработку, позволяет на высоком визуальном уровне оценить состояние ПЖ, билиарной системы, исключить другую абдоминальную патологию [11].

Важную роль в комплексном лечении острого панкреатита имеет применение антибактериальных препаратов. Однако до настоящего времени мнения специалистов о целесообразности антибактериальной терапии при отёчном ОП и стерильном панкреонекрозе неоднозначны [4, 7, 10].

Целью нашей клинической работы является оценка информативности ультрасонографии в диагностике ОП и определении оптимальной лечебно-диагностической тактики.

Материалы и методы исследования

С 2016 по 2018 год мы наблюдали 127 пациентов разных возрастных групп, находившихся на стационарном лечении в хи-

рургическом отделении ГУ ЛНР «ЛГМБ №3». Мужчин было 78 (61,4%) пациентов и женщин – 49 (38,6%). Наибольшее количество случаев острого панкреатита у мужчин было сопряжено с употреблением алкоголя, а у женщин с желчнокаменной болезнью. Пик заболеваемости приходился на возрастную группу от 35 до 65 лет.

Согласно современным представлениям об ОП, при лёгкой форме заболевания общее состояние страдает вследствие абдоминального болевого синдрома, показатели гемодинамики не нарушены [8, 12]. Тяжёлая форма характеризуется наличием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) с полиорганной недостаточностью и местными осложнениями – некрозом ПЖ (стерильным или инфицированным), перитонитом, инфильтратом, абсцессом, псевдокистой, механической желтухой, эрозивным кровотечением, свищами желудочно-кишечного тракта и ПЖ [13, 14].

ССВР клинически характеризуется четырьмя симптомами:

- температура тела $> 38,0^{\circ}\text{C}$;
- тахикардия > 90 ударов в минуту;
- частота дыхания > 20 в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.;
- число лейкоцитов $> 12000/\text{мл}$ или $< 4000/\text{мл}$.

Для постановки диагноза достаточно наличия двух клинических признаков системной воспалительной реакции [9, 14].

Больным, поступившим в хирургическое отделение с клиникой ОП, проводились общий клинический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) и лабораторное обследование. Оценка клинических данных и биохимических показателей позволяла уже на раннем этапе ориентироваться в форме течения заболевания.

Для ультразвуковой визуализации органов брюшной полости, забрюшинного пространства и плевральных полостей использовались аппараты Sonoscape S6Pro и Toshiba Aplio XG, работающих в режиме реального времени с применением конвексных трансдюсеров 2,5-6,0 МГц.

При исследовании определялись контуры, размеры, экзогенность, экзоструктура ПЖ в целом и каждого из её отделов. Оценивалось состояние главного панкреатического протока, наличие парапанкреатической жидкости, абсцессов и инфильтратов, свободной жидкости в брюшной полости, а также состояние начального отдела тощей кишки (депонирование жидкости в просвете с хаотическим движением её или антиперистальтика), состояние плевральных полостей и другие [11].

Оценка выявляемых эхографических признаков ОП проводилась в трёх разных группах пациентов в сроки до 12 часов с момента поступления, в первые сутки, и на вторые-третьи сутки.

Первую группу составили больные с быстрым улучшением клинической картины на фоне проводимой базисной инфузионной и антиферментной терапии. У 14 таких пациентов мониторинг не проводился в связи регрессом заболевания. При положительной динамике (25,8%) терапию продолжали в прежнем объёме.

Во вторую группу вошли пациенты, у которых при первичном исследовании отсутствовали данные за деструктивный панкреатит, но в процессе мониторинга выявлено ухудшение эхографической картины и далее выявлены симптомы ССВР. В этой группе больных активная инфузионная терапия была дополненная антибактериальными препаратами.

Выбор антибактериального препарата при ОП основывается на наличии широкого спектра действия и способности к селективному проникновению в паренхиму ПЖ через гематопанкреатический барьер [1, 4]. При деструктивных формах применяются антибиотики, концентрация которых превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для многих возбудителей. А именно защищённые пенициллины, цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим), цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефпиром) и препараты, которые создают концентрации в ткани ПЖ, значительно превышающие МПК для большинства возбудителей – фторхинолоны (левофлоксацин, гатифлоксацин), карбапенемы (имипенем/циластин, меропенем), а также комбинированная терапия цефалоспорины III-IV поколения с метронидазолом [3, 4, 10]. Мы отдавали предпочтение высокоактивному антибиотику – меропенему обладающему мощным бактерицидным действием. Антибактериальный спектр меропенема включает в себя практически все клинически значимые грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы.

Препарат назначался в виде внутривенной болюсной инъекции в течение не менее 5 минут, либо в виде внутривенной инфузии в течение 15-30 минут в дозировке 1 г каждые 8 часов. Длительность антибактериальной терапии определялась сроком полного регресса симптомов ССВР, в среднем 7 дней.

Дорогостоящая терапия препаратами из ряда карбапенемов, а также риск распространения резистентности и развития оппорту-

нистических грибковых инфекций определяли показания к субсти-
туции антибактериального препарата. По мнению разных авторов
[1, 2, 5, 7] аминогликозиды не создают МПК в ткани ПЖ для боль-
шинства возбудителей. Однако после терапии меропенемом мы
назначали антибиотик широкого спектра действия аминоглико-
зид III поколения – амикацин, обладающий значительной бактери-
цидной активностью в отношении аэробных грамотрицательных
микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*).

Третью группу составили больные, поступившие с сонографи-
ческой картиной инфильтративно-некротического панкреатита и
его осложнений с наличием более двух признаков ССВР.

Оценку эффективности медикаментозной терапии на основа-
нии эхолакации проводили по трём критериям: отрицательная,
положительная динамика ультрасонографии и без динамики
(табл.). Показания к хирургическому лечению выставляли в случае
развития гнойных осложнений заболевания. В асептической фазе
панкреонекроза показанием к лапаротомии был ферментативный
асцит-перитонит.

Таблица

**Динамика эхоскопической картины в зависимости
от медикаментозной терапии**

Эхоскопическая динамика	Группы			Всего
	I	II	III	
Положительная	8	19	27	54
Отрицательная	4	2	13	19
Без динамики	5	8	16	29
Мониторинг не проводился	14	6	5	25
Итого	31	35	61	127

Полученные результаты и их обсуждение

По нашему мнению, несоответствие между выраженным болевым
синдромом и практически отсутствующими системными расстрой-
ствами (незначительная тахикардия, нормотензия, нормальные
показатели клинического и биохимического анализа крови) может
служить дифференциально-диагностическим признаком лёгкой и
тяжёлой формы ОП. Не менее существенной особенностью являет-
ся обязательное улучшение состояния больных лёгкой формой ОП
после проведения им комплексной терапии в течение 12-24 часов.

Таким пациентам применение антибактериальных препаратов с лечебной и профилактической целью не показано.

При ультразвуковой диагностике получена разнообразная сонографическая картина. Диверсификация эхографической семиотики указывала на необходимость проведения инструментального мониторинга. При динамическом УЗИ на фоне комплексной медикаментозной терапии положительная динамика отмечалась у 54 больных, отрицательная в 15% случаев. Без динамики наблюдали 29 пациентов.

Отёчная форма ОП выявлялась увеличением размеров всей железы или отдельных её отделов, ровностью, чёткостью контуров, явлениями гидрофильности (неравномерным снижением эхогенности органа из-за отёка).

Для обострения хронического рецидивирующего панкреатита были характерны увеличение ПЖ, преимущественно за счёт головки, реже хвоста. Выявлялись кальцинаты, вирсунголитиаз, локальный склероз и отёк паренхимы.

В зависимости от срока давности заболевания нарастала частота ведущих признаков деструктивного процесса и чаще они визуализировались у больных, поступивших свыше суток и более.

Так, при деструктивной форме визуализировалось неоднородное объёмное образование неправильной формы, с нечёткими и неровными контурами, ориентировочными размерами от 30 до 100 мм, обычно расположенное в проекции большого сальника и поперечной ободочной кишки.

Распространение инфильтрата в брюшинном пространстве определялось протяжённостью массивных поражений значительно ниже уровня анатомических ориентиров ПЖ, которые составляла в максимальном сечении от 50 до 200 мм и более. Сосудистые структуры лоцировались с трудом. Увеличение расстояния между задней стенкой желудка и передней поверхностью ПЖ в виде эхонегативной полоски различной толщины, свидетельствовало о скоплении жидкости в сальниковой сумке.

Асептический панкреонекроз и последующее формирование псевдокист давали эхографическую картину нечёткости контуров и увеличения всех отделов железы. Сосудистые ориентиры и протоковая система органа в большинстве случаев не определялись. На этом фоне имелись очаговые изменения неправильной формы ангио- или гипоехогенного характера с различной чёткостью и ровностью

контуров, чаще с неоднородной экоструктурой. А усиление сосудистого рисунка малого салника и окружающих тканей, проявляющегося расширением диаметра вен, свидетельствовало о нарушении гемодинамики и формировании портальной гипертензии.

Формировавшиеся кистозные образования характеризовались визуализацией однородной полостной экоструктуры, по периферии которой хорошо определялась диффузная неоднородность ткани ПЖ. У большинства пациентов было обнаружено оттеснение желудка и двенадцатиперстной кишки с признаками гастро- и дуоденостаза, причём размеры ПЖ были умеренно увеличены или нормальные. Изменение гипозоногенного образования в сторону более плотной неоднородной взвеси, напоминающей хлопья, с хаотичным движением содержимого при баллотировании датчиком и одновременно развивающимся перипроцессом определяло инфицирование кисты.

Гнойное расплавление тканей парапанкреатического инфильтрата сопровождалось появлением частой диффузной неоднородности его из-за визуализации мелких негативных неправильно расположенных экоструктур [11]. В динамике отмечалось их слияние в более плотные включения. Очень часто визуализировался выпот в левой плевральной полости.

Недостаточная точность выявления участков некроза в режиме «серой шкалы» разрешалась использованием режимов цветного доплеровского картирования и энергетического доплера, которыми оценивалось состояние кровотока в проекции ПЖ и уточнения зоны деструкции. Однако данные режимы исследования не всегда были возможны из-за возникающих помех от паретически изменённой поперечной ободочной кишки.

При динамическом исследовании у 22 больных второй и третьей групп невозможно было визуализировать как сам орган, так и наличие деструктивного процесса, что связано с присоединением периода эхонегативного «окна» из-за развивающегося пареза кишечника.

Закономерности повышения уровня амилаземии и диастазы мочи от эхографической картины и тяжести ОП не установлено. На эти показатели влияет распространённость деструктивного процесса и характер проводимой терапии [9].

Выводы

Заболевания ПЖ является одним из наиболее распространённых поражений органов пищеварения. Причины поражения ПЖ

многообразны и охватывают различные категории населения. Важным социальным фактором является большое количество пациентов молодого и среднего трудоспособного возраста.

Всем пациентам с ОП средней и тяжёлой степени необходим обязательный ежедневный ультразвуковой мониторинг. Сонографическая картина имела следующую тенденцию. При всех степенях встречались те или иные ультразвуковые признаки острого процесса. Однако наиболее разнообразная ультразвуковая семиотика была при тяжелом течении заболевания. Прогрессирование деструктивного процесса сопровождалось увеличением размеров железы, снижением эхогенности, формированием очагов некроза, появлением жидкости в сальниковой сумке, брюшной полости, формированием кист.

Установление распространённости, выраженности патологического процесса, выявление положительной и отрицательной динамики в ходе ультразвукового мониторинга и возможность контроля эффективности медикаментозной терапии позволило составить оптимальный план лечения.

При наличии признаков деструкции ПЖ наиболее эффективной является инфузионная терапия с включением спазмолитиков, обязательным включением карбапенемов, купирующих токсическое действие ферментов, и ингибиторов панкреатической секреции. Однако ингибиторы протеаз, оказывая воздействие на системную составляющую, существенно не влияют на деструктивный процесс в паренхиме железы. Эффективность фармакологического действия меропенема заметна как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противомикробными агентами.

После терапии меропенемом целесообразно ввести в план лечения амикацин. Препарат хорошо распределяется во внеклеточной жидкости (содержимое абсцессов, плевральный и перитонеальный выпот, асцитическая жидкость и другие), тем самым упреждая фазу перехода асептического панкреанекроза в септическую. Это, а также высокая концентрация его в органах с хорошим кровоснабжением (лёгкие, печень, миокард, селезёнка, и особенно почки) делает его ещё более привлекательным.

Литература

1. Баймурадов Ш.Э. Инфицированный панкреонекроз как проблема современной панкреатологии / Ш.Э. Баймурадов // Вестник экстренной медицины. – 2016. – Т.IX, №1. – С. 102-106.

2. Блахов Н.Ю. Общая характеристика клинических наблюдений острого панкреатита / Н.Ю. Блахов, В.Н. Бордаков, Д.И. Пацай [и др.] // Военная медицина. – 2017. – №4(45). – С. 9-18.
3. Гольцов В.Р. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения / В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло, А.М. Бакунов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т.20, №3 – С. 75-83.
4. Дронов А.А. Современные подходы в лечении острого некротического панкреатита / А.А. Дронов, И.А. Ковальская, А.И. Горная [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – №1. – С. 20-33.
5. Калинин А.В. Острый и хронический панкреатиты / А.В. Калинин. – Москва: МЕДпресс-информ, 2019. – 159 с.
6. Литвин А.А. Современные возможности компьютерной топографии при визуализации острого панкреатита / А.А. Литвин, Е.Г. Князева, А.А. Филатов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т.99, №3. – С. 164-170.
7. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностика и лечении / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – №4. – С. 62-71.
8. Пугаев А.В. Острый панкреатит / А.В.Пугаев, Е.Е. Ачкасов. – ИНФРА-М, 2019. – 263 с.
9. Тазетдинов А.И. Характеристика ведущих факторов развития острого панкреатита и его осложнений / А.И. Тазетдинов, А.Ф. Зиннуров, Е.О. Сидоров // Modern Science. – 2019. – №10-2. – С. 224-227.
10. Хатьков И.Е. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита / И.Е. Хатьков, И.В. Маев, С.Р. Абдулхаков [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №2. – С. 105-113.
11. Шаврина Н.В. Ультразвуковое исследование в диагностике и лечении абсцессов брюшной полости / Н.В. Шаврина, А.С. Ермолов, П.А. Ярцев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №11. – С. 29-36.
12. Эктон В.Н. Модель этапного оказания лечебно-диагностической помощи больным острым панкреатитом / В.Н. Эктон // Хирург. – 2019. – №9. – С. 12-25.
13. Chatila A.T. Evaluation and management of acute pancreatitis / A.T. Chatila, M. Bilal, P. Guturu // World J Clin Cases. – 2019. – Vol.7, №9. – P. 1006-1020.
14. Zhou H. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis early phase: A retrospective study / H. Zhou, X. Mei, X. He [et al.] // Scubin Guo Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol.98, №16. – P. c15275.

Резюме

Землянский И.Л., Демиденко В.В. *Актуальные вопросы диагностики и лечения острого панкреатита.*

Острый панкреатит является актуальной проблемой неотложной абдоминальной хирургии. В работе изучена диагностическая возможность ультразвукового контроля эффективности медикаментозной терапии заболевания. Определены основные направления дифференцированного подхода к лечебно-диагностической тактике, которые позволяют повысить качество и своевременность диагностики осложнений острого панкреатита, улучшить результаты медикаментозной терапии и оптимизировать сроки хирургического лечения.

Ключевые слова: острый панкреатит, ультразвуковая диагностика, медикаментозная терапия.

Summary

Zemlyansky I.L., Demidenko V.V. *Topical issues in diagnostics and treatment of acute pancreatitis.*

Acute pancreatitis is an urgent problem of emergency abdominal surgery. The paper studied the diagnostic possibility of ultrasound monitoring of the effectiveness of drug therapy of the disease. The main directions of a differentiated approach to treatment and diagnostic tactics have been determined, which make it possible to improve the quality and timeliness of diagnosis of complications of acute pancreatitis, improve the results of drug therapy and optimize the timing of surgical treatment.

Key words: acute pancreatitis, ultrasound diagnostics, drug therapy.

Рецензент: к.мед.н., доцент Е.Н. Василенко

ВЗГЛЯД НА СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРФОРАТИВНЫХ ЯЗВ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

И.Л. Землянский, В.Н. Ходырев
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Язвенной болезнью (ЯБ) страдают 1,5-3% населения планеты, ежегодно диагностируется около 4 миллионов случаев язвенной болезни [15]. К сожалению, ни углубление наших знаний об этиологии и патогенезе ЯБ, ни значительное расширение терапевтических возможностей для её лечения не оказали существенного позитивного влияния на частоту осложнений этого заболевания. Гастродуоденальные язвы осложняются перфорацией у 5-14% больных [10, 11]. Количество операций в мире за последние 25 лет уменьшились лишь незначительно [17]. Перфоративная язва (ПЯ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) в развивающихся странах чаще встречается у молодых курящих, злоупотребляющих спиртным пациентов. В развитых же странах это, как правило, пожилые люди с множеством сопутствующих заболеваний [15]. В Донбассе заболеваемость ПЯ ДПК за последнее десятилетие составила около пяти случаев на 100 000 населения. Очевидно, что данная патология остаётся значимой медицинской и социальной проблемой.

Цель: анализ и обобщение современных фундаментальных и клинических данных, посвященных вопросам ульцерогенеза, современной диагностики, а также методам лечения и их результатам при ПЯ ДПК.

Материалы и методы исследования

Общепризнано, что основной причиной появления дефектов слизистой оболочки кишки является нарушение равновесия в динамической системе «агрессивный кислотно-пептический фактор – резистентность слизистой». Заинтересованность какой-либо из сторон баланса может быть преимущественной. Однако нередко активация «агрессии» сопровождается параллельным ослаблением «защиты». Поскольку повышать уровень агрессии и нарушать

защитные способности могут различные этиологические факторы, состав участников альтеративного процесса может варьировать, а сам процесс развиваться по нескольким сценариям.

До 90-х годов прошлого столетия лидирующие позиции занимала кортико-висцеральная теория ульцерогенеза. Согласно ей, повышение кислотно-пептической агрессии желудочного сока вызывается вагусной стимуляцией кислотопродукции при хроническом психоэмоциональном перевозбуждении. При этом возможно ослабление резистентности слизистой оболочки кишки в результате одновременного повышения выработки глюкокортикоидов, редуцирующих в ней кровоток и нарушающих репаративные процессы вследствие катаболического влияния. В последующем, в связи с выявлением в клинической практике новых ульцерогенных факторов, теория К.М.Быкова-И.Т.Курцина перестала быть приоритетной.

В настоящее время в качестве основной позиционируется инфекция теория. В соответствии с ней развитие осложнённых пилородуоденальных язв провоцируется бактерией *Helicobacter pylori*. *H. Pylori* обнаруживается у 50-80% больных с ПЯ ДПК [6]. Кроме того, в последние десятилетия появление язв нередко связывают с широким использованием в лечебных целях нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВЛС). Больные с ПЯ ДПК на фоне терапии НПВЛС составляют до 12% [21].

К факторам риска поражения слизистой двенадцатиперстной кишки с давних времен продолжают относить курение. Авторы считают, что курение вызывает ацидификацию дуоденального содержимого, активацию желудочной моторики, а также блокирует секрецию панкреатических бикарбонатов [9]. Прочими этиологическими факторами ульцерогенеза многие годы считаются злоупотребление алкоголем, особенности генотипа, гипергастринемию при синдроме Золлингера-Эллисона, психосоматический и психосоциальный факторы. При чрезмерном употреблении алкоголя и гастринеме развивается гипергастринемия и усиливается париетоклеточная секреция соляной кислоты слизистой оболочки желудка. Генотип может, в частности, влиять на способность организма сопротивляться инфекции *H. pylori* [9, 21]. Несомненно, регулярный приём слабокислой или щелочной пищи препятствует повышению кислотности в ДПК. Подтверждением тому служит факт появления пептических дуоденальных язв у больных с ожи-

рением после гастрошунтирования, так как после этой операции пища минует значительную часть желудка и ДПК.

У 5-14% больных ЯБ ДПК наступает перфорация язвенного дефекта. В диагностическом отношении типичная перфорация в брюшную полость, приводящая к развитию перитонита и пневмоперитонеума, больших трудностей в первые часы заболевания не представляет. Внезапные сильные боли в эпигастрии выявляются в 97,6%, классические признаки перитонита – в 88,1%, свободный газ в брюшной полости на первом снимке стоя – в 60-91% случаев [12, 15]. При этом у 59,6% больных перфорация является первым проявлением нераспознанной ранее ЯБ [16].

Трудности диагностики возникают при прикрытых и атипичных перфорациях в забрюшинное пространство, сальниковую сумку или перфорациях дуоденальной язвы после гастрошунтирования. В этих ситуациях свободный газ в брюшной полости может отсутствовать. В случае гастрошунтирования воздух из полости рта вообще минует выключенную из пассажа ДПК. Существенным диагностическим подспорьем является введение воздуха в желудок с повторным выполнением обзорной рентгенографии в положении стоя, а также дуоденоскопия, компьютерная томография и ультразвуковое исследование. Всё шире используется лапароскопическая диагностика атипичных перфораций [1, 12]. При перфорации дуоденальной язвы в забрюшинное пространство во время лапароскопии можно обнаружить окрашивание желчью забрюшинной клетчатки. Остаётся актуальным и лапароцентез [12]. Перфорацию может подтвердить приём водорастворимого контраста, однако пить водорастворимый барий при подозрении на перфоративную язву не рекомендуется [10].

Лабораторные данные при перфоративной пилородуоденальной язве неспецифичны. Характерным сдвигом является повышение в крови уровня амилазы, происходит не более чем четырёхкратное увеличение показателя. Лейкоцитоз, повышение содержания в сыворотке крови С-реактивного белка отражают синдром системного воспалительного ответа, а повышение мочевины, креатинина и метаболический ацидоз преренальную реакцию.

Консервативное лечение методом Тейлора, включающее голод, постоянную аспирацию желудочного содержимого через назогастральный зонд, внутривенное введение антибиотиков, инфузионную терапию и динамическое клиническое наблюдение в 40-

60% случаев способствует развитию «прикрытой перфорации». Но не гарантирует от формирования абсцессов брюшной полости и последующего их хирургического лечения [15]. У 54% больных удаётся избежать хирургического вмешательства, однако когда возникает его необходимость, приходится оперировать с высоким риском летального исхода [11, 15]. Основным методом лечения ПЯ ДПК признаётся оперативный. При этом наиболее распространёнными вмешательствами являются лапаротомия и ушивание перфоративного отверстия [17]. Большинство хирургов до сих пор используется метод ушивания путём наложения «сближающего шва», который описал М.А.Подгорбунский ещё в 1941 году [4]. При сочетании ПЯ ДПК со стенозом или язвенным кровотечением эффективно ромбовидное поперечное иссечение язвы по Джадду или продольное рассечение с пересечением привратника по Гейнике-Микуличу и ушиванием в поперечном направлении [4]. При перфоративном отверстии размером 10 мм и более, а также при сочетании перфорации с кровотечением рекомендуется лапаротомное лечение: операция заканчивается дозированным сведением краёв лапаротомной раны (перитонеостомией) с двумя-тремя программированными санациями через 24-48 часов. Дистальные резекции желудка не рекомендуются [4]. За последнее десятилетие широко распространились малоинвазивные хирургические технологии [5, 8, 14]. Многие клиницисты предпочитают видео-лапароскопическое вмешательство у гемодинамически стабильных пациентов без предшествующих лапаротомий при ПЯ ДПК со сроком заболевания до 24 часов [13, 20]. Лапароскопическая операция позволяет начать более раннее пероральное кормление, снижает потребность пациента в болеутоляющих препаратах и сокращает сроки госпитализации. Однако при многочасовом разлитом гнойном перитоните показано лапаротомное лечение, снижающее летальность в 2,1 раза [7]. Сочетание ушивания с селективной проксимальной ваготомией (СПВ), широко применяемое до появления эрадикационной антихеликобактерной терапии, а также современных антисекреторов, сегодня используется редко. Стволовую ваготомию в сочетании с пилоропластикой авторы чаще применяют при перфорации и стенозе. К настоящему времени разработана технология эндоскопического стентирования ДПК при её перфорации. Это малоинвазивное вмешательство по данным европейских авторов успешно применено в течение 2013-2017 г.г. у 10 пациентов преклонного возраста с тяжелой сопутствующей патологией. Другим примером успешного лечения ПЯ

ДПК является сообщение об эндоскопическом закрытии перфоративного отверстия диаметром 15 мм пластинами на основе полигликолевой кислоты (лист PGA) с использованием фибринового клея [18].

Полученные результаты и их обсуждение

Нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты обусловлено несколькими причинами или их сочетанием.

Типичная перфорация в брюшную полость больших диагностических трудностей в начале заболевания не представляет. Основными клиническими проявлениями являются внезапная боль в животе, симптомы перитонита и тахикардия. Весьма часто (почти у 2/3 больных) симптомы перфорации являются первыми в манифестации заболевания. Свободный газ в брюшной полости обнаруживается у 60-91% больных ПЯ ДПК. В этом случае пневмогастрография поможет определить показания к экстренной операции. Основным методом лечения является лапаротомное или лапароскопическое ушивание перфоративного отверстия. В ситуациях, когда ПЯ ДПК сопутствуют стеноз или дуоденальное кровотечение рекомендуется пилоропластика.

При изолированном ушивании незаслуженно многими забыта СПВ. Исследования показывают, что ушивание ПЯ ДПК даёт большой процент рецидива заболевания [2], а эрадикационная терапия, проводимая в послеоперационном периоде, оставляет желать лучшего [4]. Известно, что ваготомия значительно вмешивается в механизмы язвообразования, а современные технологии (ультразвуковой скальпель, химионевролиз, радиоволновой излучатель) удлиняют операцию всего на 10-15 минут [3, 4]. Наблюдение за больными после ушивания ПЯ ДПК в сочетании с СПВ в течение многих лет выявило лишь 6,8% рецидивов заболевания [4]. И это без послеоперационной эрадикационной терапии. Всё это свидетельствует о целесообразности хирургического вмешательства в механизмы язвообразования после ушивания ПЯ ДПК.

Несмотря на новые разработки малоинвазивных вмешательств при ПЯ ДПК, послеоперационная летальность у больных разных возрастных групп остаётся довольно высокой и по публикациям различных авторов колеблется от 0,3 до 20% [12]. Имеются сообщения и о 30% летальности в течение 30 суток после лечения [15]. Причинами смерти после операции являются поздние вмешательства (более 24 часов от начала заболевания), преклонный возраст, сопутствующая тяжелая патология и гипоальбуминемия (менее 37 г/л).

Установлено, что основной причиной летальных исходов у лиц пожилого возраста при ПЯ ДПК была сердечно-сосудистая патология [19], а послеоперационные осложнения у пациентов с сопутствующей патологией увеличиваются в девять раз. Самым сильным предиктором летальности признаётся гипоальбуминемия.

Для оценки тяжести состояния больных при ПЯ ДПК и составления прогнозов на будущее рекомендуется использовать критерии американского общества анестезиологов (ASA).

Выводы

Частота перфораций дуоденальных язв остаётся высокой. Механизмы ulcerогенеза при ПЯ ДПК запускаются несколькими причинами или их сочетанием. Инфекция *Helicobacter pylori* выявляется у 50-80% оперированных. Диагностические трудности возникают при атипичной перфорации, в этих случаях для диагностики рекомендуется использовать дуоденоскопию, лапароскопию и компьютерную томографию. Основным методом лечения остаётся хирургический (лапаротомный или видеолапароскопический). Предложения по использованию герметизирующих пластин и эндоскопического стентирования кишки при ПЯ ДПК у пациентов преклонного возраста с тяжелой сопутствующей патологией заслуживают внимания и требуют дальнейших разработок. Послеоперационная летальность в зависимости от возраста, сопутствующей патологии и сроков госпитализации колеблется от 0,3 до 30%. Консервативное лечение «Тейлор методом» в настоящее время не пропагандируется.

Литература

1. Антонюк С.М. Вопросы обоснованности операций при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки / С.М. Антонюк [и др.] // Университетская клиника. – 2016. – Т.12, №1. – С. 12-14.
2. Афендулов С.А. Реабилитация больных после ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки / С.А. Афендулов, А.Д. Смирнов, Г.Ю. Журавлёв // Хирургия. – 2002. – № 4. – С. 48-51.
3. Вачев А.Н. Почему следует отказаться от операции простого ушивания язвы двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией? / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, И.В. Антропов, В.Ю. Щербаченко // Вестник хирургии. – 2018. – Т. 177, №3. – С. 41-44.
4. Греков Д.Н. Прободная пилородуоденальная язва / Д.Н. Греков, С.В. Иванов, О.В. Ооржак, В.И. Подолужный // Фирма-полиграф, Кемерово; 2014. – 136 с.
5. Ермолов А.С. Клиническое наблюдение лечения пациента с прободной язвой двенадцатиперстной кишки с использованием мининвазивной методики / А.С. Ермолов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2015. – Т.4, №20. – С. 5-9.

6. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол., 2018. – № 28 (1). – С. 55–70.
7. Кондратенко П.Г. Лапаростомия и программированные санации брюшной полости в комплексном лечении перфоративной язвы, осложнённой разлитым гнойным перитонитом / П.Г. Кондратенко, Е.А. Койчев // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 1 (20). – С. 80–85.
8. Мугатасимов И.Г. Перфоративные гастродуоденальные язвы: анализ результатов хирургического лечения за 5 лет / И.Г. Мугатасимов, В.И. Халепа, В.Т. Шапран, Б.Б. Осипов // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т.13, №1. – С. 47–52.
9. Никитин В.Н. Алкогольный эпизод в этиопатогенезе прободных язв / В.Н. Никитин, В.Л. Полуэктов, Е.А. Заблוצкая, С.Г. Клипач // РМЖ. – 2017. – Т.25, №28. – С. 2048–2052.
10. Прободная язва у взрослых. Клинические рекомендации Российского общества хирургов. МЗ РФ, 2016: с.1–50.
11. Ревиишвили А.Ш. Хирургическая помощь в Российской Федерации / А.Ш. Ревиишвили [и др.] - М., 2019. – 136 с.
12. Репин В.Н. Выбор операции при перфоративных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Н. Репин, Л.М. Костылев, С.Н. Поляков, Н.А. Матвеева // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т.170, № 2. – С. 48–51).
13. Хубутия М.Ш. Методы лечения неотложных заболеваний и повреждения органов брюшной полости в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / М.Ш. Хубутия [и др.] // Журнал им. Н.В.Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2015. – № 3. – С. 44–48.
14. Чернявский С.С. Первые результаты использования системы монодоступа при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки / С.С. Чернявский [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т.13, №1. – С. 67–71.
15. Chung K.T., Shelat V.G. Perforated peptic ulcer – an update. *World J.Gastrointest Surg.* 2017; 9 (1): 1–12.
16. Dongo A.E., Uhinmwagho O., Kesieme E.B., Eluehike S.U., Alufohai E.F. Five-Year Review of Perforated Peptic Ulcer Disease in Irrua, Nigeria. *Int Sch Res Notices.* 2017; 2017:8375398.
17. Grišin E., Mikalauskas S., Poškus T., Йомаймас V., Strupas K. Laparoscopic pyloroplasty for perforated peptic ulcer. *Wideochirurgiai Inne Tech Maloinwazyjne.* 2017; 12 (3): 311–314.
18. Han S., Chung H., Park J.C., Shin S.K., Lee S.K., Lee Y.C. Endoscopic Management of Gastrointestinal Leaks and Perforation with Polyglycolic Acid Sheets. *Clin Endosc.* 2017; 50 (3): 293–296.
19. Malmi H., Kautiainen H., Virta L.J., Färkkilä M.A. Increased short- and long-term mortality in 8146 hospitalised peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44 (3): 234–245.

20. Mirabella A., Fiorentini T., Tutino R., Falco N., Fontana T., De Marco P, et al. *Laparoscopy is an available alternative to open surgery in the treatment of perforated peptic ulcers: a retrospective multicenter study*. BMC Surgery. 2018; 18 (1): 78.

21. Yang Y.J., Bang C.S., Shin S.P., Park T.Y., Suk K.T., Baik G.H., et al. *Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea*. World J Gastroenterol. 2017; 23 (14): 2566-2574.

Резюме

Землянский И.Л., Ходырев В.Н. Взгляд на современные методы диагностики и лечение перфоративных язв двенадцатиперстной кишки.

Во всех случаях ulcerogenesis язвенной болезни с дуоденальной локализацией инициируется неблагоприятным дисбалансом между факторами агрессии и факторами защиты кишечной слизи. Нарушение равновесия провоцируется сочетанием различных причин. Более чем у половины больных (до 80%) оно обусловлено многокомпонентным влиянием хеликобактер-инфекции. Реже связано с длительной терапией нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (около 12% больных), а также привычной интоксикацией, гастриномой, голоданием, социально обусловленными психоэмоциональными перегрузками и особенностями генотипа. При обнаружении *Helicobacter pylori* рекомендуется эрадикационная терапия. Основным методом лечения является оперативный в объеме ушивания или иссечения перфоративной язвы. Ваготомия считается целесообразным дополнением, поскольку она позитивно вмешивается в механизмы ulcerogenesis. Малоинвазивные эндоскопические методы лечения требуют дальнейших разработок. Наибольшая послеоперационная летальность связана с поздней госпитализацией, преклонным возрастом, тяжелой сопутствующей патологией, исходной гипоальбуминемией.

Ключевые слова: перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, ulcerogenesis, диагностика, хирургическое лечение.

Summary

Zemlyansky I.L., Khodyrev V. N. A look at modern methods of diagnosis and treatment of perforated duodenal ulcers.

In all cases, ulcerogenesis with duodenal localization is initiated by an unfavorable imbalance between the factors of aggression and the factors of protection of the intestinal mucosa. The imbalance is provoked by a combination of various reasons. More than half of the patients (up to 80%) it is caused by the multicomponent influence of *Helicobacter* infection. Less often it is associated with long-term therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (about 12% of patients), as well as habitual intoxication, gastrinoma, starvation, socially conditioned psychoemotional overload and genotype features. If *Helicobacter pylori* is detected, eradication therapy is recommended. The main method of treatment is surgical in the amount of suturing or excision of a perforated ulcer. Vagotomy is considered an appropriate adjunct because it positively interferes with the mechanisms of ulcerogenesis. Minimally invasive endoscopic treatments require further development. The greatest postoperative mortality is associated with late hospitalization, advanced age, severe concomitant pathology, and initial hypoalbuminemia.

Key words: perforated duodenal ulcer, ulcerogenesis, diagnosis, surgical treatment.

Рецензент: к.мед.н., доцент К.А. Линева

ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ ИНФЕКЦИОННЫМ ИНДЕКСОМ

Т. В. Лисовская, А.М. Колтунова, И.С. Фетисов

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

В современном акушерстве и гинекологии распространенность инфекционно – воспалительных заболеваний остается актуальной проблемой [3,6]. В этиологической структуре прерывания беременности ранних сроков инфекционный фактор занимает лидирующее место [3,7]. Результаты проведенных многочисленных научных исследований позволяют сделать вывод о наличии тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между эндокринной и иммунной системами на фоне протекающего инфекционного процесса [1,8]. Реализация этого процесса происходит на ранних этапах имплантации. Осложнения на начальных стадиях гестации могут быть следствием как недостаточности рецепторного аппарата эндометрия, так и неполноценного стероидогенеза. Эти нарушения часто наблюдаются у женщин с инфекционной патологией репродуктивной системы [2,7].

В подобных случаях терапевтический подход должен строиться с учетом этиологии формирования недостаточности лютеиновой фазы и нивелировать воздействия неблагоприятных предрасполагающих факторов на эндометрий. Поэтому у женщин с высоким инфекционным индексом необходима коррекция гормонального фона, что позволяет нормализовать состояние эндометрия и обеспечить адекватный blastogenesis и плацентацию [4,6].

Таким образом, наличие генитальной инфекции обуславливает необходимость назначения гестагенной поддержки с первых недель гестации, так как ряд исследователей [5] указывают на противовоспалительный эффект гестагенов, что предполагает патогенетически обоснованное применение данных препаратов у женщин группы высокого инфекционного риска.

Современным эффективным гестагенным препаратом является Дуфастон (дигидрогестерон). Это мощный гестаген, который по

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

молекулярной структуре и фармакологическому действию очень близок к эндогенному прогестерону, что обеспечивает его высокую селективность к рецепторам прогестерона.

Проведенные исследования показали, что abortивные эффекты прогестерона в ранних сроках беременности связаны с модуляцией материнского иммунного ответа [9]. Доказано, что в присутствии Дуфастона активированные лимфоциты синтезируют белок – прогестерон и индуцированный блокирующий фактор (Pi BF). Последний предотвращает воспалительные и вторичные тромботические реакции отторжения трофобласта за счет увеличения ассиметричных нетоксичных блокирующих антител [2,9]. Дуфастон оказывает расслабляющее действие на мускулатуру матки, обладает высоким уровнем биодоступности при пероральном приеме. В отличие от многих других гестагенов, Дуфастон не оказывает андрогенного воздействия на материнский организм и маскулинизирующего – на зародыш женского пола [10].

Целью нашего исследования является изучение эффективности препарата «Дуфастон» в профилактике и лечении репродуктивных потерь у женщин группы высокого инфекционного риска.

Материалы и методы исследования

Был проведен анализ исходной клинической характеристики особенностей течения I триместра беременности у 55 женщин с высоким инфекционным индексом и отягощенным акушерским анамнезом, которые проходили обследование и лечение на базе гинекологического отделения городского перинатального центра ЛНР. В первую группу вошли 35 пациенток с высоким инфекционным риском, принимавших Дуфастон с первых недель гестации по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день (основная группа обследованных). Вторая группа состояла из 20 женщин (контрольная группа обследованных), которые получали терапию без гестационной поддержки. Всем беременным в течение гестационного периода проводили общеклинические, лабораторные и функциональные методы исследования. Возраст беременных составлял от 19 до 35 лет – в среднем 28,4 в первой группе и 28,5 во второй группе. При сборе анамнеза не было выявлено достоверных различий в частоте заболеваний органов дыхания, пищеварения, ЛОР-органов. Частота ОРВИ составила в среднем 40% в обеих группах.

Возраст наступления менархе в обеих группах был почти одинаковым и составил в среднем $12,3 \pm 1,2$ года.

При анамнезе структуры гинекологических заболеваний было выявлено, что частота перенесенных кольпитов в обеих группах

исследуемых пациенток составила соответственно 62,7% в первой группе и 57,3% во второй. Отмечена высокая частота эктопий шейки матки у женщин обеих групп (42% и 45% соответственно); у 7,3% и 7,7% соответственно диагностирована миома матки. Частота эндометрита в первой группе составила 32,3%, во второй – 31,9%, хронического сальпингоофорита – 19,7% в первой группе и 21,2% во второй группе. Дисфункция яичников была выявлена у 8,31% пациенток первой группы и у 7,9% пациенток второй группы. Бесплодие в анамнезе отмечено у 4,2% и 4,3% пациенток соответственно.

Анализ репродуктивной функции обследованных женщин показал, что роды в анамнезе были у 10,3% обследованных основной группы и у 9,8% обследованных контрольной группы. Роды проходили через естественные родовые пути, произошли в срок, закончились рождением здоровых детей. Осложнений и оперативных вмешательств в родах выявлено не было. Частота самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности встречалась примерно одинаково в обеих группах (21,6% и 22,5%), как и частота потерь беременностей на поздних сроках гестации (14,5% и 12,7%), частота привычного невынашивания в 12,7% и 15,2% соответственно.

Полученные результаты и их обсуждения

У пациенток обеих групп наблюдалось осложненное течение беременности в I триместре. Ранний токсикоз достоверно чаще встречался у пациенток II группы, который был выявлен у 18,3% случаев и только в 11,7% случаев у пациенток I группы. Угроза прерывания беременности выявлена у 57% случаев пациенток II группы и была диагностирована достоверно выше, чем у пациенток I группы – 19,7% случаев. Потери на ранних сроках гестации отмечались только у пациенток второй группы в 10% случаев. Анемия беременных была выявлена у 10,7% женщин контрольной группы. Кольпиты встречались у обследованных пациенток обеих групп практически одинаково часто (у 15,4% беременных основной группы и у 14,9% - контрольной группы).

Данные полученные при проведении ультразвукового исследования в I триместре беременности свидетельствуют о том, что такое грозное осложнение беременности как отслойка хориона достоверно чаще отмечалось в группе беременных, не получавших Дуфастон и была выявлена у 18,3% обследованных женщин, тогда как в I группе обследованных была выявлена лишь у 9,7% беременных. Следует отметить, что пациенткам контрольной группы при по-

становке диагноза «отслойка хориона» в схему лечения был включен препарат Дуфастон. Вместе с тем это не позволило избежать потерю беременности в 10% случаев (2 женщины). Патоморфологические исследования абортусов позволило определить наличие воспалительных изменений, что подтвердило роль инфекционного фактора в этиологии данных гестационных потерь.

Выводы

1. Гестационная поддержка Дуфастоном является необходимым компонентом терапии, направленной на пролонгирование беременности у женщин с инфекционной патологией и отягощенным акушерским анамнезом.

2. Терапию Дуфастоном у данного контингента пациенток необходимо начинать, не дожидаясь развития клинических признаков гестационных осложнений.

3. Назначение гестагенов с первой недели гестации, особенно у женщин с высоким инфекционным индексом и не прошедших подготовку к наступлению беременности, позволит снизить риск развития таких осложнений как угрозу прерывания беременности, отслойку хориона, самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках, а в последующем будет способствовать адекватной плацентации.

Литература

1. Демина Т.Н. Реабилитация репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом и рецепторной недостаточностью / Т.Н. Демина // *Здоровье женщины*. – 2005. – №4 (24). – с. 28-30.
2. Зайдлева З.С. Дуфастон в комплексе лечебно-профилактических мероприятий у женщин группы высокого риска / З.С. Зайдлева, Т.Э. Карапетян // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2007. – №6 (9). – с. 27-30.
3. Куликов В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В.И. Куликов, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюник. – М., 2004. – 494 с.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М., Триодах, 2005. – 304 с.
5. Сидельникова В.М. современные представления о роли гестагенов в терапии привычной потери беременности / В.М. Сидельникова // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2003. – №4 (20). – с. 3.
6. Тютюник В.Л. Эффективность подготовки и планирования беременности у женщин с инфекцией / В.Л. Тютюник // *Акушерство и гинекология*. – 2004. – №4. – с. 33-37.
7. Bick R.L. Recurrent miscarriage: causes, evaluations and treatment / R.L. Bick, S. Madden, K.B. Heller // *Medscape Women's Health*. – 2007.- №3. – P. 2-13.

8. Klentzeris L.D. *The role of endometrium in implantation* / L.D. Klentzeris // *Hum. Reprod* 2005. - №12. - P. 170-175.
9. Rothchild S. *Role progesterone in initiation and maintaining pregnancy* / Rothchild S. - *Progesterone and Progestins*. Raven Press. New York. - 1983. - P. 219-223.
10. Szekeres-Bartho S. *The immunological pregnancy protective effect of progesterone in manifested via cytokine production* / S. Szekeres-Bartho, Z. Faust, P. Varga // *Am. J. Reprod Immunol.* - 1999. - V. 35, №4. - P. 348-357.

Резюме

Лисовская Т.В., Колтунова А.М., Фетисов И.С. *Профилактика репродуктивных потерь у беременных с высоким инфекционным индексом.*

В статье представлены результаты исследования влияния генитальной инфекции на особенности течения I триместра беременности у женщин с высоким инфекционным индексом. Целью исследования было изучение эффективности препарата «Дуфастон» в профилактике и лечении репродуктивных потерь у женщин группы высокого инфекционного риска. Был проведен анализ исходной клинической характеристики особенностей течения I триместра беременности у 55 женщин с воспалительными процессами в анамнезе. В первую группу вошли 35 пациенток, принимавших Дуфастон с первых недель гестации, во вторую – 20 пациенток, которые не получали гестационной поддержки. Результаты исследований оказались следующими: потери на ранних сроках гестации отмечались только у беременных, не получавших гестационной поддержки. Отслойка хориона и ранние гестозы чаще отмечались у пациенток, не получавших Дуфастон. Кроме того, патоморфологическое исследование абортусов позволило определить наличие воспалительных изменений. Таким образом, гестационная поддержка Дуфастоном является неотъемлемым компонентом терапии, направленной на сохранение и пролонгирование беременности у женщин с инфекционной патологией в анамнезе.

Ключевые слова: беременность, воспалительный процесс, Дуфастон, отслойка хориона, самопроизвольный выкидыш.

Summary

Lisovskaya T. V., Koltunova A.M., Fetisov I. S. *Prevention of reproductive losses in pregnant women with a high infectious index.*

The article presents the results of a study of the influence of genital infection on the features of the course of the first trimester of pregnancy in women with a high infectious index. The aim of the study was to study the effectiveness of the drug "Dufaston" in the prevention and treatment of reproductive losses in women at high infectious risk. The initial clinical characteristics of the course of the first trimester of pregnancy were analyzed in 55 women with a history of inflammatory processes. The first group included 35 patients who took Dufaston from the first weeks of gestation, and the second group included 20 patients who did not receive gestational support. The results of the studies were as follows: losses in the early stages of gestation were observed only in pregnant women who did not receive gestational support. Chorionic detachment and early gestosis were more common in patients who did not receive Dufaston. In addition, the pathomorphological study of abortions allowed us to determine the presence of inflammatory changes. Thus, gestational support with Dufastone is an integral component of therapy aimed at maintaining and prolonging pregnancy in women with a history of infectious pathology.

Key words: pregnancy, inflammatory process, Dufaston, chorionic detachment, spontaneous miscarriage.

Рецензент: к.мед.н., доцент Е.А. Коробкова

НАРУШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является широко распространенным заболеванием, которым страдают в мире 4-6% мужчин и 1-3% женщин старше 40 лет, среди лиц старше 55 лет эти показатели достигают 10%, что и обуславливает большое медико-социальное значение [16]. Аспирируются в основном те частицы пыли, размер которых не превышает 10 мкм, так как более крупные частицы быстро осаждаются во внешней среде и количество их во вдыхаемом воздухе невелико [15]. На слизистой оболочке дыхательных путей задерживаются преимущественно пылинки размером 3-10 мкм; пылинки размером от 5 мкм и менее проникают в альвеолы. Попадая в дыхательные пути, пыль механически раздражает рецепторный аппарат слизистой оболочки и вызывает защитно-приспособительные реакции, которые вначале проявляются активацией секреторной деятельности желез слизистой оболочки и мерцательного эпителия (т.н. мукоцилиарного транспорта), что способствует осаждению и выведению пылевых частиц. При длительном и интенсивном поступлении пыли в слизистую оболочку дыхательных путей возникают стойкие изменения в виде субатрофических, а затем атрофических процессов, что по существу становится непосредственной причиной развития хронического пылевого бронхита и обструктивной эмфиземы легких. В патогенезе пылевых болезней легких наиболее сложен вопрос о фиброзе легких, обусловленном воздействием пыли [14].

Этиопатогенетические, клинические и прогностические различия пылевой и не пылевой ХОБЛ безусловно оказывают воздействие на параметры функции внешнего дыхания (ФВД).

Цель исследования заключалась в анализе изменений параметров ФВД у больных пылевой ХОБЛ с дислипидемией.

Материал и методы исследования

В исследование включены 24 пациента с пылевой ХОБЛ и 28 – с не пылевым вариантом заболевания. Для сравнения полученных показателей в исследование были включены 24 здоровых мужчины в возрасте $45,4 \pm 0,31$ лет и 25 также здоровых в возрасте $54,3 \pm 0,40$ года, что дало возможность проведения сравнения с соответствующими группами больных. Верификация диагноза ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD. Наличие ХОБЛ было подтверждено анамнестически и инструментально (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)/функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 70%, прирост ОФВ₁ < 12% и < 200 мл при проведении пробы с бета-2 агонистом. Критериями включения были: мужчины в возрасте от 35 до 65 лет; для больных с пылевой ХОБЛ стаж работы в подземных условиях 10 и более лет; согласие участвовать в клиническом исследовании; установленный диагноз ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2017). Исследование функции внешнего дыхания проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества методом спирографии. Исследование скоростных, объемных с диффузионных параметров (DLCO) проводили методом одиночного вдоха (пульмонологический комплекс Master Lab Pro, фирма-производитель «Jaeger», Германия). Полученные показатели форсированного выдоха выражали в абсолютных значениях.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Цифровые данные представлены как средние значения и их ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий одноименных межгрупповых количественных показателей оценивалось при помощи парного t - критерия. Для оценивания различий качественных показателей использовали непараметрический критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Исходя из характеристики групп больных, можно утверждать, что группы больных с пылевой и не пылевой ХОБЛ имели высоко достоверные различия по среднему возрасту ($t=12,3$, $p < 0,003$) с разницей между группами 8,8 лет. Именно в связи с существенной раз-

нищей в возрасте, нами были использованы в качестве контроля две группы здоровых в возрасте, соответствующие группам больных. Так же, высоко достоверные различия касались и среднего возраста в дебюте заболевания ($t=10,7$, $p=0,01$). Из сказанного можно заключить, что пылевая болезнь легких развивается раньше и протекает более агрессивно, чем не пылевая ХОБЛ.

По результатам анализа параметров ФВД оказалось, что у больных, относящихся к группе пылевой ХОБЛ отмечены более низкие значения ОФВ1, по сравнению с группой контроля (здоровыми) так и группой с не пылевой ХОБЛ (табл. 1).

Таблица 1

Абсолютные респираторные значения показателей ФВД у больных с пылевой и не пылевой ХОБЛ, и у здоровых ($M \pm m$)

	Больные пылевой ХОБЛ (n=27)	Здоровые (n=24)	Больные не пылевой ХОБЛ (n=28)	Здоровые (n=25)
ОФВ1, л	2,03±0,02**	2,77±0,02	2,14±0,01**	2,68±0,01*
ФЖЕЛ, л	2,98±0,07**	3,39±0,06	3,08±0,05**	3,33±0,02*
МОС _{25%} , л/с	3,77±0,10**	5,79±0,07	3,85±0,10**	5,70±0,03*
МОС _{50%} , л/с	1,78±0,06**	2,45±0,02	1,92±0,07**	2,34±0,08*
МОС _{75%} , л/с	0,28±0,10**	0,84±0,04	0,44±0,11**	0,75±0,05*
ЖЕЛ, л	2,90±0,03**	3,33±0,03	3,05±0,07**	3,23±0,01*
ОО, л	2,87±0,07**	2,50±0,10	2,66±0,04**	2,59±0,06*
Индекс Тиффно, ед	69,14±1,30**	82,9±1,30	74,15±1,55**	77,3±1,20*
Индекс Генслара, ед	68,63±1,18**	80,97±1,22	76,06±1,17**	73,66±1,18*
Rtot, мм рт.ст./л/сек	33,40±2,25**	15,73±2,56	28,42±2,09**	17,99±2,11*
DLCO, мл/мин/мм рт.ст	18,60±1,15**	26,50±1,22	20,63±1,16**	24,01±1,32*
АО, л	5,91±0,01**	5,59±0,05	5,82±0,02**	5,69±0,03*

Примечание: * - различия между аналогичными показателями в группах здоровых статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных пылевой и не пылевой ХОБЛ статистически достоверны.

Также достоверно ниже оказались показатели ФЖЕЛ, МОС и ЖЕЛ. В этой же группе величина аэродинамического сопротивления воздуха (Rtot), напротив, была достоверно больше, чем в группе не пылевой ХОБЛ, а процессы альвеолярной диффузии хуже, чем в группе срав-

нения. Приведенные данные свидетельствуют в пользу более тяжело-го течения бронхиальной обструкции, о чем и свидетельствуют как скоростные показатели, прежде всего величина ОФВ₁ и МОС, так и величина аэродинамического сопротивления. Снижение ЖЕЛ является отражением скорей процессов диффузного пневмосклероза, возможно индуцированного угольной пылью и процессами ее последующей паренхиматозной организации. Важным моментом является ухудшение диффузионной способности легких, что также является отражением потери численности функционирующих альвеол, межуточным воспалением, индуцированным пылью и последующим замещением их соединительной тканью [12-13].

Морфологически на начальных этапах ХОБЛ обычно имеет место негнойное воспаление и гиперсекреция слизи в бронхах диаметром более 2 мм. Персистенция ХОБЛ и особенно развитие обострений заболевания сопровождается прогрессированием структурных изменений в бронхах [11]. Так, продуктивное воспаление в бронхиолах диаметром менее 2 мм сопровождается утолщением стенок бронхиол, формированием бронхиолоэктазов и бронхиолита с формированием вентиляционных нарушений обструктивного характера. Выраженность воспаления, экссудации и фиброза в дистальных воздушных путях коррелирует со снижением ОФВ₁.

Имеется немало теорий, с позиций которых пытаются объяснить механизмы воздействия угольной пыли в возникновении пылевой ХОБЛ и пневмофиброза. Сторонники механической теории считают, что возникновение фиброза легких при воздействии пыли диоксида кремния обусловлено ее физическими свойствами. В частности, придавали значение твердости и форме пылевых частиц [10]. Высказывалось мнение, что твердые частицы пыли, имеющие острые грани и углы, механически травмируя легочную ткань, вызывают ответную реакцию в виде развития фиброза на месте их скопления. Однако данная теория не получила полного подтверждения. Оказалось, что пыль карборунда, обладая большей твердостью, чем пыль диоксида кремния, практически не вызывает пневмофиброза. Кроме того, была установлена возможность развития силикоза при воздействии аморфных разновидностей диоксида кремния [9]. Образование пневмофиброза от воздействия кварцевой пыли пытались объяснить наличием и других физических свойств ее - пьезоэлектрических и полупроводниковых

свойств кварца, естественной радиоактивности и кристаллической структуры частиц диоксида кремния; предлагалось учитывать также суммарную величину поверхности и общую массу их [8]. Как показали дальнейшие исследования, на основании лишь физических свойств кварцевой пыли объяснить механизм развития фиброза легких не представляется возможным. Сторонники токсико-химической теории рассматривают возникновение силикотического фиброза с позиций растворимости кварца в жидких средах организма и образования на поверхности пылевых частиц коллоидного раствора кремниевой кислоты [7]. Последняя, являясь химически активным веществом, оказывает непосредственно токсическое действие на клетки с последующим развитием фиброза легких. Высказывалось предположение и о том, что исходным материалом для синтеза коллагена служит поликремниевая кислота, которая образуется при растворении частиц диоксида кремния. Заслуживают внимания данные, свидетельствующие о способности частиц кварца адсорбировать на своей поверхности различные протеины, в первую очередь глобулины. Это послужило основанием для разработки новых теорий о механизме действия кварцевой пыли. Биологические теории по существу посвящены изучению биологических реакций организма на воздействие кварцсодержащей пыли [6]. К ним могут быть отнесены теории о роли инфекции, главным образом туберкулезной, в развитии силикотического фиброза. Считается, что пыль кварца активирует латентную туберкулезную инфекцию, которая является основной причиной развития фиброзного процесса. Возникновение фиброза легких при воздействии кварцевой пыли также пытались объяснить развитием лимфостаза (вследствие блокады лимфатических путей пылевыми частицами) и силикотического шока, который наблюдали в эксперименте у животных в ответ на парентеральное введение суспензии кварца [5]. Несостоятельность этих гипотез подтверждается возможностью развития так называемого чистого силикоза без участия туберкулезной инфекции, возможностью возникновения блокады лимфатических путей при воздействии других видов пыли, отсутствием связи между фиброзирующим и токсическим действием диоксида кремния. В последние годы использование различных биохимических, цитохимических, иммунологических методов, электронной микроскопии, полярографии позволило уточнить многие стороны

патогенеза силикоза, в том числе интимные стороны действия частиц кварца на клетки организма, их структуру и функциональную деятельность [4]. Заслуживает внимания гипотеза о значении структуры кристаллической решетки кварца и состояния поверхности его частиц в приобретении фиброгенных свойств кварцевой пыли [3]. Особенностью кристаллической решетки кварца является своеобразное расположение в ней атомов кремния, которые непосредственно соединены с четырьмя атомами кислорода, выполняющими как бы роль промежуточных мостиков, связывающих атомы кремния между собой. Такое строение кристалла кварца обеспечивает ему прочную устойчивость, а поверхность его оказывается химически неактивной. При механическом повреждении кристалла на поверхности его могут образовываться свободные химически активные радикалы, способные гидратироваться с образованием гидроксильных силанольных групп (SiOH), которые, легко реагируя с белками тканей организма, вызывают их деструкцию с последующим развитием фиброза [2]. Эта гипотеза уточняет непосредственное действие кварцевой пыли на клеточные структуры. Механизм развития силикотического фиброза рассматривают с позиций реакции клеточных структур при соприкосновении их с частицами кремния. Первоначальная реакция легочной ткани на внедрение пыли - фагоцитоз пылевых частиц, в котором активное участие принимают макрофаги (кониофаги) [1]. По существу, это реакция на инородное тело. Процесс фагоцитоза обычно сопровождается ускоренной гибелью макрофагов. При этом освобождающиеся пылинки вновь поглощаются другими макрофагами. Обнаружена прямая зависимость между активностью течения силикотического процесса и скоростью гибели макрофагов, фагоцитировавших пылинки. Гибель макрофагов объясняется токсическим действием кварцевой пыли на цитоплазму клеток, что приводит к нарушению их ферментных систем. В макрофагах, поглотивших пылинки, происходит дегенерация митохондрий, сопровождающаяся повреждением их мембран. В дальнейшем повышается проницаемость и лизосомных мембран [6]. Указанные изменения структур мембран способствуют снижению биосинтетической деятельности клеток и приводят к снижению активности окислительно-восстановительных процессов что в свою очередь является причиной извращенного синтеза склеропротеинов, участву-

ющих в образовании коллагенов. На протяжении ряда лет считали, что в генезе силикотического фиброза ведущая роль принадлежит иммунологическим реакциям. Возникновению иммунологической теории патогенеза силикоза способствовали некоторые морфологические и цитохимические особенности силикотического фиброза легких, в частности силикотического узелка, состоящего из коллагеновых волокон. Однако достаточно убедительных данных о роли иммунологических процессов в развитии силикотического фиброза пока не получено [2-3]. В настоящее время наибольшим признанием пользуются теории, согласно которым основными механизмами действия кварцевой пыли являются фагоцитоз, непосредственное влияние частиц кварца, имеющих на своей поверхности химически активные радикалы, на цитоплазму макрофагов, вызывающее повреждение мембран внутриклеточных органелл. Последнее нарушает процессы энергетического обмена в легочной ткани и способствует в последующем развитию коллагенов.

Периферическая обструкция ведет к ограничению скорости воздушного потока и прогрессивному увеличению «воздушных ловушек» во время выдоха, что приводит к повышенной воздушности легких – гиперинфляции. Гиперинфляция развивается на ранних стадиях ХОБЛ и является ведущим механизмом в развитии экспираторной одышки. Деструкция паренхимы, обусловленная эмфиземой, способствует как ограничению воздушного потока, так и нарушениям газового обмена [13]. Нарушения альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного васкулярного объема ведет к гипоксемии и гиперкапнии. Все эти факторы способствуют нарушению сократительных свойств дыхательной мускулатуры (т.н. «усталость» дыхательной мускулатуры). На поздних стадиях течения ХОБЛ может развиваться легочная гипертензия, которая обусловлена главным образом гипоксической вазоконстрикцией малых легочных артерий и их последующим склерозированием [10]. В этом контексте, следует считать, что при пылевом варианте ХОБЛ развиваются несколько направлений патологических процессов, приводящих к пневмосклерозу. К ним следует отнести перибронхиальная склероз, обуславливающий увеличение постоянной жесткости и снижение физиологической податливости, а также пневмофиброз вследствие пылевой аттракции и вторичного запустевания мелких веточек легочной артерии. Все указанное с течением вре-

мени приводит к утрате функциональной поверхности и гибели альвеолярного аппарата, что проявляется с одной стороны в виде дыхательной недостаточности, а с другой – в виде прогрессирующей гипоксии, появления цианоза и развития легочного сердца.

Выводы

1. У больных пылевой ХОБЛ с дислипидемией, показатели ФВД хуже, чем у представителей не пылевой ХОБЛ. Это касается как скоростных показателей (ОФВ1 и ФЖЕЛ), показателей бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхов (МОС 25-75%, R_{tot}, индекс Генслара), но преимущественно на уровне бронхов крупного и среднего калибра, а также объемных параметров (ЖЕЛ), так и процессов диффузии газов через альвеолярную мембрану (DLCO). Увеличение АО может являться отражением формирования эмфиземы.

2. При пылевой ХОБЛ имеет место патогенетическое единство поражения легких и воздухопроводящей системы, что проявляется не только более тяжелой бронхиальной обструкцией, но и более агрессивными паренхиматозными процессами, приводящими к быстрой утрате диффузионной способности легочной паренхимы

Литература

1. Еселевич, С. А. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита / С. А. Еселевич, В. В. Разумов // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2007. – № 7. – С. 28-33.
2. Ерофеев, М. П. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / М. П. Ерофеев // *ГлавВрач*. – 2017. – № 9. – С. 7-20.
3. Жестков, А. В., Клинико-иммунологические особенности профессионального бронхита. [Текст] / А. В. Жестков, В. В. Косарев, С. А. Бабанов // *Пульмонология*. – 2008. – №4. – С. 31-35.
4. Земсков, А. Н. Анализ условий труда горнорабочих и мероприятия по нормализации пылевого и газового состава атмосферы шахт и рудников / А. Н. Земсков, М. Ю. Лискова, Е. В. Смирнова // *Известие Тульского гос. университета. Серия: Науки о Земле*. – 2017. – Вып. 2. – С. 58-68.
5. Корнева, М. В. Исследование динамики пылевого аэрозоля угольных шахт для оценки пылевой нагрузки на органы дыхания рабочих / М. В. Корнева, Г. И. Коришунов, А. В. Корнев // *Горный информационно-аналитический бюллетень*. – 2017. – №4 (51). – С. 103-111
6. Косарев, В. В. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // *Врач*. – 2015. – № 7. – С. 2-7.
7. Макаров, И. А. Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий [Текст] / И. А. Макаров, И. А. Потапова, Н. В. Мокеева // *Пульмонология*. – 2017. – № 1. – С. 37-40.

8. Малащенко, А. В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии легких [Текст] / А. В. Малащенко // Медицина труда и промышленная экология. - 2006. - № 1. - С. 22-25.
9. Орлова, Г. П. Пневмокониозы [Текст] / Г. П. Орлова // Диссеминированные заболевания легких / Под ред. проф. М.М. Ильковича. - М.: Гэотар-Медиа, 2011. - Гл. 2. - С. 211-238.
10. Пневмокониозы в условиях современных промышленных производств [Текст] / А. Е. Плюхин, Т. Б. Бурмистрова, Л. В. Постникова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2013. - №7. - С.22-27.183.
11. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Измерова, А. Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 792 с.
12. Clinical and molecular markers in COPD / I. Goncalves, M. J. Guimaraes, M. van Zeller [et al.] // Pulmonology. - 2018. - №24(4). - P. 250-259.
13. Cullinan, P. Pneumoconiosis [Text] / P. Cullinan, P. Reid // Prim. Care Respir. J. - 2013. - Vol. 22(2). - P. 249-252.
14. Kharitonov, I. L. Development of measures on the improvement of dust environment in the coal mines working faces / I. L. Kharitonov, A. I. Tereshkin, A. V. Kornev, G. I. Korshunov, M. V. Korneva // Bezopasnost' Truda v Promyshlennosti - 2019. - № 12. - P. 53-59.
15. O'Donnell, D. E. COPD exacerbations: Pathophysiology / D. E. O'Donnell, C. M. Parker // Thorax. - 2006. - №61. - P. 354-361.
16. Wedzicha, J. A. Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations / J. A. Wedzicha // Ann. Am. Thorac. Soc. - 2015. - Vol. 17. - S.157-S159.

Резюме

Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. Нарушения показателей функции внешнего дыхания у больных пылевой обструктивной болезнью легких с дислипидемией.

Цель исследования заключалась в сравнительном анализе изменений параметров функции внешнего дыхания у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с дислипидемией.

В исследование включены 24 пациента с пылевой ХОБЛ и 28 – с не пылевым вариантом заболевания. Для сравнения полученных показателей в исследование были включены 24 здоровых мужчины в возрасте $45,4 \pm 0,31$ лет и 25 также здоровых в возрасте $54,3 \pm 0,40$ года, что дало возможность проведения сравнения с соответствующими группами больных. Верификация диагноза ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD. Исследование скоростных, объемных с диффузионных параметров (DLCO) проводили методом одиночного вдоха. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Цифровые данные представлены как средние значения и их ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий одноименных межгрупповых количественных показателей оценивалось при помощи парного t -критерия. Для оценивания различий качественных показателей использовали непараметрический критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. По результатам исследования было установлено, что возраст начала заболева-

ния и средний возраст пылевой ХОБЛ высоко достоверно меньше, чем в группе не пылевого варианта заболевания, что является отражением не только более раннего развития пылевого респираторного процесса, но и его более быстрого и агрессивного течения. У больных пылевой ХОБЛ, показатели функции внешнего дыхания оказались хуже, чем у представителей не пылевой ХОБЛ. Это касается как скоростных показателей, показателей бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхов, но преимущественно на уровне бронхов крупного и среднего калибра, а также объемных параметров, так и процессов диффузии газов через альвеолярную мембрану. Увеличение альвеолярного объема может являться отражением формирования эмфиземы. При пылевой ХОБЛ имеет место патогенетическое единство поражения легких и воздухопроводящей системы, что проявляется не только более тяжелой бронхиальной обструкцией, но и более агрессивными паренхиматозными процессами, приводящими к быстрой утрате диффузионной способности легочной паренхимы.

Ключевые слова: пылевая ХОБЛ, показатели функции внешнего дыхания, дислипидемия.

Summary

Mukhin I.V., Lyashenko E.G. *Disturbances of external respiratory function in patients with dust obstructive pulmonary disease with dyslipidemia.*

The aim of the study was to comparatively analyze changes in the parameters of respiratory function in patients with dusty and non-dusty chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with dyslipidemia. The study included 24 patients with dusty COPD and 28 with a non-dusty variant of the disease. To compare the obtained indicators, the study included 24 healthy men at the age of 45.4 ± 0.31 years and 25 also healthy men at the age of 54.3 ± 0.40 years, which made it possible to compare with the corresponding groups of patients. The diagnosis of COPD was verified and the severity was assessed in accordance with the GOLD criteria. The study of velocity, volumetric diffusion parameters (DLCO) was carried out by the method of a single inhalation. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica for Windows software package, Release 6.5 StatSoft, Inc. The distribution normality was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical data are presented as mean values and their errors ($M \pm m$). The reliability of differences between the same-name intergroup quantitative indicators was assessed using the paired t-test. To assess the differences in qualitative indicators, the nonparametric test 2 was used. Differences were considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$. According to the results of the study, it was found that the age of the onset of the disease and the average age of dusty COPD are highly reliably less than in the group of non-dusty variant of the disease, which is a reflection of not only the earlier development of the dusty respiratory process, but also its faster and more aggressive course. In patients with dusty COPD, the indicators of external respiration function were worse than in representatives of non-dusty COPD. This applies to both speed indicators, indicators of bronchial patency at all levels of the bronchi, but mainly at the level of large and medium-sized bronchi, as well as volumetric parameters, and the processes of gas diffusion through the alveolar membrane. An increase in alveolar volume may reflect the formation of emphysema. In dusty COPD, there is a pathogenetic unity of damage to the lungs and the air-conducting system, which is manifested not only by more severe bronchial obstruction, but also by more aggressive parenchymal processes, leading to a rapid loss of diffusion capacity of the pulmonary parenchyma.

Key words: dusty and non-dusty COPD with dyslipidemia, indicators of respiratory function.

Рецензент: д.мед.н., доцент Ю.В. Сидоренко

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА: ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Т.В. Сысойкина, В.С. Кучеренко, С.В. Кучеренко,
А.Н. Парашенко, Ж.В. Голованева

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

ГУ «ЛГМБ№ 7» ЛНР

ГУ «ЛРКБ» ЛНР

Амилоидоз - заболевание, обусловленное нарушением белкового обмена с повышенным образованием патологического фибриллярного гликопротеида (амилоида), который откладывается между клетками в различных органах и тканях [4]. Амилоидоз представляет собой группу состояний, связанных с отложением в различных органах и тканях амилоидных фибрилл, состоящих из нерастворимого патологического белка амилоида, образующегося вследствие избыточной продукции или мутации белка-предшественника. Современная классификация амилоидоза основана на специфичности амилоидогенных белков-предшественников, согласно которой в название типа амилоидоза входит аббревиатура, обозначающая белок-предшественник: AL (L - легкие цепи иммуноглобулинов), семейный амилоидоз (ATTR) является результатом мутации в гене, ответственном за синтез молекулы транстиретина -TTR ; AA (A - SAA, serum amyloid A - белок) и т.д. Кроме того, классификация учитывает генерализацию процесса: при системном характере отложение амилоидных депозитов происходит одновременно в нескольких органах и тканях, при локальном процессе изолированно в одном органе [5, 11].

Несмотря на то, что в настоящее время по типу белка-предшественника выделяют более 50 форм амилоидоза, в клинической практике в основном встречаются следующие формы: AL - первичный или амилоидоз легких цепей, AA - вторичный амилоидоз развивающийся на фоне хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, малярия, туберкулёз, лепра. Семейный амилоидоз (ATTR)

является результатом мутации в гене, ответственном за синтез молекулы транстиретина. Мутантные белки в отличие от обычных нестабильны и при определенных условиях могут преципитировать в фибриллярные структуры [11,18].

Старческий или сенильный системный (SSA амилоидоз) характеризуется скоплением другого варианта патологического транстиретина – амилоида SSA, который обнаруживается более чем у 20% лиц старше 70 лет, может протекать как в виде изолированной кардиопатии, так и с вовлечением других органов (легкие, печень, почки) [12,20].

Диализный (Ab2M) амилоидоз - белком-предшественником является b2-микроглобулин (b2-M), который не фильтруется через большинство диализных мембран современного типа. Значительное повышение уровня b2-микроглобулина в сыворотке больных на длительном гемодиализе служит основой для развития амилоидоза [4].

Изолированный амилоидоз предсердий (IAA) – встречается у лиц пожилого возраста [18].

AL-амилоидоз легких цепей, ранее известный как первичный амилоидоз,- наиболее распространенная и агрессивная форма системного амилоидоза. При данном типе (AL) амилоидоза аномальный белок амилоид состоит из участков легких цепей иммуноглобулинов, образуемых моноклональными плазматическими клетками, что часто бывает при миеломной болезни. Кардиомиопатия развивается у 1/3-1/2 таких больных. Характерно так же поражение слизистых оболочек, сухожильных влагалищ, языка, режечных нервов, почек, селезенки и печени. Вторичный, или реактивный (AA) амилоидоз развивается при хронических инфекционных заболеваниях- болезнь Крона, туберкулез, хронический остеомиелит, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит. Он обусловлен гиперпродукцией не являющегося иммуноглобулином белка AA, который откладывается во внутренних органах, а в сердце лишь во внутренней и в средней оболочках венечных артериол и вокруг капилляров [3,4]. Семейный и старческий амилоидоз вызван образованием больших количеств транстиретина- амилоида SSA. Подтвердить диагноз амилоидоза позволяет биопсия подкожной клетчатки или миокарда. Прогноз неблагоприятный. Половина больных умирает за 2 года [17].

Чаще всего диагноз амилоидоза ставится на поздних стадиях, когда имеются значимые поражения органов и систем. В случае подтвержденного диагноза экстракардиального амилоидоза выявить пораже-

ние сердца не составляет больших трудностей. Гораздо сложнее обстоит дело в случае первичного амилоидоза сердца, диагностировать который на раннем этапе, к сожалению, очень сложно, так как поначалу заболевание протекает бессимптомно. Позже, нередко на фоне перенесенного воспалительного процесса, симптоматика стремительно нарастает, прогрессируют признаки выраженной сердечной недостаточности. Клинически заболевание может протекать под видом ишемической болезни сердца, гипертрофической кардиомиопатии, при этом характерными симптомами являются слабость, гипотония, ангинозные боли, признаки сердечной недостаточности (одышка, отеки), патология клапанного аппарата сердца, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца [6, 15]. Поражение сердца в первую очередь характеризуется поражением миокарда. Скопления амилоида в межклеточном пространстве, а также периваскулярно приводят к атрофии мышечных волокон, в результате чего теряется эластичность миокарда, нарушается функция диастолического расслабления, он становится ригидным [10]. Постепенно может развиваться кардиомегалия. Скопление амилоида в коронарных сосудах нередко служит причиной ишемии, а скопление в клапанном аппарате сердца вызывает дисфункцию клапанов. Амилоид может также скапливаться в проводящей системе сердца, что зачастую служит причиной возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [11,13].

Амилоидные фибриллы непрерывно откладываются в межклеточном пространстве, способствуя постепенной атрофии кардиомиоцитов, что в итоге приводит сначала к нарушению диастолической функции сердца, а затем и к систолической дисфункции. Кроме того, амилоид откладывается в мелких сосудах миокарда, приводя к развитию ишемии. Недостаточность и стенозы клапанов сердца, поражение рецепторов и проводящей системы миокарда также обусловлены накоплением амилоида. AL-амилоидоз сердца клинически проявляется быстро прогрессирующими признаками застойной сердечной недостаточности: выраженной одышкой в покое (у 80% пациентов), периферическими отеками (70%), гидротораксом и асцитом на более поздних стадиях заболевания. Дискомфорт в грудной клетке (25%) в основном связан с застойной сердечной недостаточностью и ишемией миокарда [10]. У большинства больных основной ритм - синусовый, однако в 5-27% случаев развивается фибрилляция предсердий [11]. Достаточно часто отмечаются головокруже-

ния, приступы усиленного сердцебиения, синкопальные состояния, артериальная гипотония, в том числе ортостатическая, связанные с периферической амилоидной невропатией [15]. На поздних стадиях заболевания наблюдается потеря веса, обусловленная проявлением сердечной кахексии, а также нарушением функции желудочно-кишечного тракта (68%). Следует отметить и другие симптомы генерализации процесса: у 10% пациентов отмечается макроглоссия, периорбитальная кожная пурпура ("глаза енота") вследствие хрупкости сосудов наряду с более серьезными кровотечениями диагностируется примерно у трети пациентов с AL-амилоидозом [12].

Диагноз амилоидоза должен быть подтвержден гистологическим исследованием [6,4]. При микроскопии амилоид представляет собой расположенные в межклеточном пространстве аморфные розовые массы, которые при окраске красителем конгорот приобретают красный цвет с яблочно-зеленым двойным лучепреломлением, заметным, если ткань рассматривается в поляризованном свете. Учитывая системный характер процесса, положительные результаты гистологического исследования подкожной жировой клетчатки и слизистой прямой кишки на наличие амилоидных фибрилл с высокой степенью вероятности подтверждают отложение амилоида в сердце, что позволяет избежать проведения эндомикардиальной биопсии [4]. С целью определения типа амилоидоза проводят иммуногистохимический анализ [19].

В дополнение к гистологическому необходимо провести исследование по определению моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и мочи. Иммунофиксация - гораздо более чувствительный метод с порогом обнаружения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (κ-СЛЦ 1,5 мг/л и λ-СЛЦ 3 мг/л), он является неотъемлемым звеном верификации AL-амилоидоза и эффективным способом контроля гематологического ответа на проводимую химиотерапию [12].

Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) встречаются у большинства пациентов, хотя они не являются специфичными. Наиболее характерный ЭКГ-признак тяжелого поражения миокарда - значительное снижение вольтажа (амплитуда QRS в стандартных отведениях <0,5 мВ, во всех грудных отведениях <1,0 мВ) [23].

Трансторакальная эхокардиография не является "золотым стандартом" в диагностике амилоидоза сердца - результаты, полученные

при данном исследовании, необходимо трактовать в совокупности с данными других методов исследования [11]. В то же время существует ряд эхокардиографических признаков амилоидоза сердца, обладающих высокой специфичностью и позволяющих заподозрить наличие данного патологического процесса. В большинстве случаев у пациентов с длительно протекающим амилоидозом сердца отмечается концентрическое симметричное утолщение стенок обоих желудочков без признаков дилатации, утолщение стенок значительно увеличенных в размерах обоих предсердий и межпредсердной перегородки, уплотнение клапанов, а также зернистая инфильтрация миокарда; периодически отмечается небольшой выпот в перикарде и плевральных полостях. При амилоидозе наблюдается повышенное отложение амилоидного белка в межклеточном пространстве без гипертрофии кардиомиоцитов, приводящее к утолщению стенки. ЭхоКГ-признак зернистой инфильтрации миокарда при своей высокой специфичности (71-81%) обладает низкой чувствительностью (26-) [17]. При этом единственным характерным признаком, наблюдающимся на всех стадиях заболевания, является нарушение диастолической функции левого желудочка по рестриктивному типу. На протяжении основного периода болезни фракция выброса левого желудочка остается практически нормальной, при этом в терминальном периоде заболевания отмечается значительное снижение его сократительной способности [5,6]. В последнее время большую значимость в неинвазивной диагностике амилоидоза сердца приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием. Амилоид имеет свойство связывать и задерживать вводимый внутривенно гадолиний, что при исследовании проявляется усилением сигнала с трансмуральным или субэндокардиальным контрастированием. Данная особенность позволяет как дифференцировать амилоидоз сердца от других кардиомиопатий, так и выявить заболевание на ранних стадиях, когда еще нет значительного увеличения толщины стенки левого желудочка и выраженных нарушений рестрикции. Амилоидоз сердца - заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. Наиболее злокачественной формой амилоидоза сердца, протекающей в виде застойной сердечной недостаточности на фоне рестриктивной кардиомиопатии и рефрактерной к стандартной многокомпонентной терапии хронической сердечной недостаточности является AL-амилоидоз. Медиана выживаемости у пациентов с AL-амилоидозом сердца составляет 1 год

(диапазон - 0,83-1,25 лет). В 32,7% случаев причиной смерти является застойная сердечная недостаточность, в 33,7% - внезапная смерть [21].

Плохой прогноз пациентов с амилоидозом сердца, находящихся без адекватной специфичной терапии, обусловлен несколькими факторами. Во-первых непрерывный процесс отложения нерастворимых амилоидных фибрилл в экстракардиальном пространстве способствует прогрессирующему утолщению миокарда (до 1,45-2,16 мм в месяц) и потере эластичности, что обуславливает развитие сердечной недостаточности рестриктивного характера и смерти в течение 6 мес. Ситуацию усугубляет амилоидное поражение рецепторов и проводящей системы сердца, приводящее к возникновению серьезных нарушений ритма и проводимости. Кроме того, получены данные о кардиотоксичности легких цепей Ig и транстиретинового белка при ATTR-амилоидозе вызывающих снижение сократительной способности кардиомиоцитов и гибель клеток [16]. При этом гибель клеток запускает каскад воспалительных реакций и окислительного стресса [20,22]. Свидетельством этого является следующий клинический случай.

Клинический случай

Мужчина, 64 лет, находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении №1 Луганской городской многопрофильной больницы №7 с диагнозом: Рестриктивная амилоидная кардиомиопатия. ИБС. Диффузный кардиосклероз.

Осл.: СН III с незначительно сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ 46%). ФК IV. Постоянная форма мерцательной аритмии тахисистолический вариант. Альвеолярный отек легких 04.02.21г. Приступы сердечной астмы. Значительная вторичная легочная гипертензия. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит.

Соп.: Хроническая ишемия мозга II. Хроническая болезнь почек II ст. Солитарная киста правой почки. ХПН I.

Поступил 04.02.21г в специализированное отделение кардиореанимации с выраженной декомпенсацией по малому и большому кругам кровообращения с жалобами на выраженную одышку с затрудненным вдохом, при незначительной физической нагрузке (ходьбе до 10 метров), приступы удушья ночью, сопровождающиеся кашлем сухим или с отхождением мокроты слизистого характера, перебои в сердечной деятельности, учащенное сердцебиение, отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме, тяжесть в правом подреберье.

В анамнезе: Считает себя больным с августа 2020 года, когда стали отекать стопы, лодыжки. Связи с инфекционными и вирусными заболеваниями не было. Был обследован у ревматолога на предмет артрита, который лабораторными и клиническими данными не подтвердился; лечение у ревматолога эффекта не дало, отеки сохранялись и усиливались. Появилась одышка при обычной, а затем и при незначительной нагрузке, заметил учащенное сердцебиение. Обратился к кардиологу. Трижды с августа по декабрь 2020 года проходил лечение и обследование в разных кардиологических отделениях города. Был обследован: ЭКГ ритм синусовый, регулярный, ЧСС 100 в 1 минуту, сниженный вольтаж зубцов QRS; на Р-графии ОГК- застойные явления в МКК, гидроторакс,

ЭХОКС: Дилатация предсердий I степени, незначительная гипертрофия стенок ЛЖ, ФВ 61%. Легочная гипертензия I-II ст, ПМК до I ст, небольшая MRe, TRe. Глобальная и сегментарная сократимость сохранены. Диастолическая дисфункция по типу рестрикции. Выпот в перикардальном пространстве до 6,5 мм, выпот в плевральных пространствах, больше справа.

УЗИ ОБП и ЗП заключение: эхо-признаки простых кист в обеих почках без нарушения гемодинамики; косвенные признаки застойных явлений в системе собственных вен печени.

Холтеровское мониторирование ЭКГ : редкие единичные желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы, ишемических изменений и нарушений проводимости не выявлено.

Консультации: невролога, заключение: диагноз Остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника, протрузии дисков C3-C5, спондилез, спондилоартроз. Левосторонняя цервикоторакоалгия.

Офтальмолога, заключение: Ангипатия сетчатки обоих глаз. Гиперметропия слабой степени левого глаза.

Учитывая возраст и пол больного, быстрое развитие и прогрессирование сердечной декомпенсации, синкопальные состояния у больного, отсутствие заболеваний, которые могли бы привести к гипертрофии ЛЖ (отсутствие ГБ, патологии клапанного аппарата) склонность к гипотонии, снижение вольтаж на ЭКГ, при этом сохранная фракция выброса ЛЖ, формирование диастолической дисфункции по типу рестрикции, у больного был заподозрен амилоидоз и больной был направлен 1.09.2020г в отделении челюстно-лицевой хирургии ЛРКБ для проведения биопсии слизистой обо-

лочки альвеолярных отростков. Препараты были отправлены на патогистохимическое исследование на амилоид.

02.09.20 в субэпителиальном слое в участках фрагментации волокон обнаружена положительная реакция на амилоид.

Консультирован гематологом ЛРКБ. Заключение: системного заболевания крови не выявлено. От проведения стеральной пункции пациент отказался..

К сожалению, окончательно подтвердить, а тем более верифицировать тип амилоидоза у пациента, нам не удалось в силу объективных и субъективных причин (отказ больного от продолжения диагностического поиска и направления в специализированный центр), но мы верим, что мы были на правильном пути. Это подтверждается непрерывным прогрессированием заболевания без проведения специфической терапии.

Последнее время принимал эплеренон, аспирин-кардио, силденафил, торасемид, триметазидин. Состояние вновь ухудшилось за последние 2 недели в виде декомпенсации СН с отеками, гидротораксом, асцитом, гидроперикардом.

Госпитализирован в отделение кардиореанимации, на 11-е сутки переведен в кардиологическое отделение №1. В лабораторных анализах было выявлено нарастание почечно-печеночной недостаточности.

После поступления в ЛГМБ №7 был обследован:

Анализ крови клинич.: Нв 143г/л, эритроциты $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП 0,94, Л- $8,4 \cdot 10^9$ /л, п-4%, с- 68%, э-1%, л- 16%, м- 11%, гематокрит- 0,442, Тромбоциты- 254. СОЭ 22мм/ч, сахар- 5,0 ммоль/л.

Б/х анализ крови 4.02.21г: билирубин общий: 30 ммоль/л, мочевины- 5,7 ммоль/л, креатинин- 124ммоль/л, АЛАТ 0,82ммоль/л, в-ЛП 46 ммоль/л, Калий- 4,04 ммоль/л, Общий белок- 61,9 г/л, Альбумин- 36 г/л,

Биохимич.анализ крови 15.02.21г: титр АСЛО- менее 200 МЕ/мл, С- реакт.белок- 1,72 мг/л, Ревматоидный фактор- менее 12МЕ/мл, К- 4,43 ммоль/л, Натрий- 141,7ммоль/л, ПВ- 20,5с, КВИК- 60,6%, МНО- 1,51, АЧТВ- 25,3с, ТВ- 18,9с, ФИБ- 3,06 г/л

Анализ мочи общий: цвет- св-желт, прозрачность- сл-мутная, реакция- щелочная, белок- следы, Эритроциты- 1-2 в п/з, Л- 6-12 в п/з, эпителий плоский 1/4п/з, аморфные фосфаты +, бактерии +.

Анализ плевральной жидкостей: цвет до центрифугирования-

желтый ,мутная, цвет после центрифуг.- желтый с осадком, проба Ривольта- +, белок- 9,9 г/л, Эр.- 5-8,мезотелий- 3-5 ,сегментояд.кл.- 1-3, АК- не обнаруж., КУП в 300- не найдено.

Тропонин Т крови- 20,03 pg/мл – норма. Д-димер крови- менее 193 нг/мл- норма.

ЭКГ при поступлении- ритм несинусовый, нерегулярный , ЧСЖ около 100 в 1 мин , фибрилляция предсердий, нормосистолический вариант, сниженный вольтаж QRS.

На обзорной рентгенограмме ОГК 04.02.21г: признаки «застойных» явлений в МКК, правосторонний гидроторакс, кардиомегалия, аортосклероз.

УЗИ плевральных полостей при поступлении справа около 2 л жидкости, слева около 400мл.

УЗИ плевральных полостей 25.02.21 контроль (справа) - 55мл, слева-нет жидкости.

УЗИ ОБП, ЗП- признаки застоя внутренних органов, асцит до 500мл, гепатомегалия (+4см), признаки хронического некалькулезного холецистита, хронического панкреатита Киста правой почки ,признаки хронического двустороннего пиелонефрита, солевого диатеза выраженного. Признаки незначительной портальной гипертензии.

УЗИ щитовидной железы: нормальная структура неувеличенной щитовидной железы.

ЭХО КС 09.02.2021г отмечается отрицательная динамика в сравнении с октябрём 2020 – снижение ФВЛЖ 46% и увеличение признаков вторичной легочной гипертензии до значительной.

В кардиореанимации и кардиологическом отделении №1 получал лечение: фуросемид, тиоцетам ,аспаркам, тиотриазолин, дексаметазон, реамберин; ксарелто, дигоксин, торасемид, конкор, предуктал, триампур, эссенциале, силденафил, лизиноприл, энтеросгель, валсартан, диакарб, эплеренон.

В результате проведенного лечения состояние улучшилось, повысилась толерантность к физической нагрузке до уровня ФК III, жидкости в плевральных полостях - минимально, отеков нет, уменьшилось количество свободной жидкости в брюшной полости, фибрилляция предсердий медикаментозно удерживается в нормосистолическом варианте, ЭКГ- с положительной динамикой. Выписан из отделения с улучшением. Даны рекомендации для дальнейшего амбулаторного наблюдения и лечения у кардиолога, гематолога.

Заключение:

Данный клинический случай свидетельствует о том, что диагностика амилоидоза сердца представляет значительные трудности в практике кардиолога. Связано это с его редкой распространенностью, отсутствием патогномичных симптомов в клинической картине, а в условиях нашей работы и ограниченностью выбора методов диагностики. Учитывая неблагоприятный прогноз у этих пациентов, особенно при AL-амилоидозе, подозрение на наличие поражения сердца амилоидозом и ранняя диагностика крайне важны, этому могут способствовать скрининговые исследования на наличие амилоидоза. Последние следует проводить при развитии у больного рестриктивной кардиомиопатии со значительным утолщением стенок сердца в сочетании с ортостатической гипотензией, стенокардией, нефропатией и другими системными поражениями, при ХСН неясной этиологии (особенно с сохранной фракцией выброса ЛЖ), рефрактерной к терапии в сочетании с протеинурией и хронической болезнью почек 2-5 стадии, идиопатической фибрилляции предсердий и нарушениях проводимости, утолщении стенки ЛЖ неясной этиологии, наличии низкого вольтажа ЭКГ, необъяснимой артериальной гипотензии, легочной гипертензии.

Наиболее ценным и объективным методом диагностики амилоидоза является биопсия и исследование гистологического материала органов и тканей с окраской конго красным или тиофлавином.

Своевременная диагностика и раннее начало терапии могут улучшить прогноз и увеличить выживаемость больных с этим заболеванием.

Литература

- 1 Ардашев В.Н., Потехин Н.П., Рукавицын О.А., Борисов А.Г., Малышева С.А. *Случай первичного амилоидоза. Клиническая медицина.* 2006; 84(6): 56-58.
- 2 Булаева Н.И., Голухова Е.З., Машина Т.В., Шумков К.В. *Амилоидоз сердца: клинический случай и литературная справка. Креативная кардиология.* 2012; 2: 85-90
- 3 Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В., Сафарова А.Ф. *Амилоидоз сердца. Клиническая фармакология и терапия.* 2011; 20(5): 44-50.
4. Козловская Л.В., Рамеев В.В. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза.* М.; 2014.
5. Лутай М.И., Голикова И.П., Цыж А.В., Бугаенко В.В. *Амилоидоз сердца: определение, диагностика, лечение. Клинический случай. Украинский кардио-*

логический журнал. 2013; 1: 126-140.

6. Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., Максимова О.Б., и др. Береговская С.А., Меришина Е.А., Сеницын В.Е., Бойцов С.А. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение). Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2014; 4(6): 72-82.

7. В. Е.Резник, Т.Л.Нгуен, Е.А.Степанова, Д.В.Устюжанин, И.Г.Никитин. Амилоидоз сердца : взгляд терапевта и кардиолога. Архивъ внутренней медицины. 2020;10 (6): 430-457.

8. Merlini G., Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. J. Intern. Med. 2004; 255: 159-178.

9. Shah K., Inoue Y., Mehra M. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. Arch. Intern. Med. 2006; 166 (17): 1805-1813.

10. Hisaki R., Yutani C., Imakita M. et al. Histopathological study of valvular deposits of amyloid protein in cardiac amyloidosis. J. Cardiol. 1996; 27, suppl. 2: 31-37.

11. Dubrey A., Anderson C., Chamarthi B. et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. Q. J. Med. 1998; 91: 141-157.

12. Merlini G. Primary (AL) amyloidosis. Amyloid. 2001; 8: 54-55.

13. Westermark P., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril protein nomenclature – 2002. Amyloid. 2002; Vol. 9: 197-200.

14. Buxbaum J.N., Tagoe C.E. The genetics of the amyloidosis. Annu. Rev. Med. 2000; 51: 543-569.

15. Stangou A.J., Banner N.R., Hendry B.M. et al. Hereditary fibrinogen A - chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. Blood. 2010; 115: 2998-3007.

16. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. J. Neurol. 2001; 248: 647-657.

17. Falk R. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. Circulation. 2005; 112: 2047- 2060.

18. McCarthy R., Kasper E. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. Clin. Cardiol. 1998; 21: 547-552.

19. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. J. Pathol. 1987; 153 (4): 395-398.

20. Westermark P., Sletten K., Johansson B., Cornwell G. 3rd. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. PNAS. 1990; 87: 2843-2845.

21. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. Heart. 2011; 97: 75-84.

22. Falk R., Comenzo R., Skinner M. *The systemic amyloidosis*. N. Engl. J. Med. 1997; 337 (13): 898-909.

23. Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A. et al. *Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement*. Am. J. Cardiol. 2005; 95: 535-537.

Резюме

Сысойкина Т.В., Кучеренко В.С., Кучеренко С.В., Парашенко А.Н., Голованева Ж.В. *Современные методы диагностики амилоидоза сердца: литературные данные и собственные наблюдения.*

Диагностика амилоидоза и ведение пациентов, страдающих этим заболеванием, представляют собой непростую задачу. Амилоидоз нельзя назвать редким заболеванием, особенно с учетом форм, количество которых увеличивается с возрастом. Амилоидоз может быть как наследственным, так и приобретенным, является системным заболеванием, при котором поражается один и более органов. В данной статье рассматриваются особенности клинического проявления амилоидоза сердца, современные методы диагностики, приведен случай клинического течения амилоидоза без проведения специфической терапии.

Ключевые слова: амилоидоз, сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда.

Summary

Sysoykina T.V., Kucherenko V.S., Kucherenko S.V., Parashchenko A.N., Golovaneva Zh.V. *Modern methods for diagnosing cardiac amyloidosis: literature data and own observations.*

Amyloidosis and management of patients suffering from this disease is quite a task. Amyloidosis cannot be designated as a rare disease particularly in consideration of the forms, number of which increases with age. Amyloidosis can be both hereditary and acquired disease is a systemic disease, where by one or more organs are involved. This paper deals with peculiarities of heart amyloidosis clinical manifestations, modern methods of diagnostics, clinical development of heart amyloidosis without specific therapy was prescribed.

Key words: amyloidosis, heart failure, myocardial hypertrophy.

Рецензент: д.мед.н., профессор Л.Н. Иванова

**ОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ
СИСТЕМНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ
ПАНКРЕАТИТЕ****А.В. Торба, Азаб Хусейн Ахмед, О.В. Нестайко***ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»*

Острый панкреатит (ОП) вызывает серию осложнений и сопровождается высокой смертностью. Согласно глобальным оценкам, частота ОП составила 33,74 случая (95% ДИ 23,33-48,81) на 100 000 человеко-лет, а смертность - 1,60 (95% ДИ 0,85-81 - 1, 58) на 100 000 человеко-лет из-за ОП [1]. Тяжесть ОП может быть легкой, средней или тяжелой, что зависит от степени локального повреждения поджелудочной железы и вокруг нее, и, что более важно, системного повреждения удаленных органов [2]. Легкая степень ОП не имеет серьезных местных или системных осложнений. Более тяжелая форма заболевания, наблюдаемая примерно у 20% всех пациентов с ОП, связана со значительными местными осложнениями в виде некроза и часто системного воспаления и повреждения других органов.

Системное воспаление первоначально проявляется как синдром системного воспалительного ответа (SIRS). Пациенты со стойким SIRS склонны к развитию системной органной дисфункции и более поздней органной недостаточности (ОН) [4, 5]. ОН может развиваться либо из-за вовлечения одной системы органов в процесс первичного заболевания, либо из-за системных эффектов повреждения / воспаления в других органах. Острая дыхательная недостаточность из-за тяжелой пневмонии является примером первого, а ОН из-за ОП - примером второго. Наиболее частой причиной ОП в клинической практике является сепсис. Однако ОП может развиваться и из-за неинфекционной этиологии: первыми примерами являются ОП и травма. ОН является условием *sine quo non* тяжелого острого панкреатита (SAP). SAP определяется наличием стойкого ОП в соответствии с пересмотренной классификацией тяжести ОП в Атланте, США [2]. ОН в значительной степени определяет исход и смертность у пациентов с ОП, поэтому важно понимать его

эпидемиологию, факторы риска, патофизиологию, потенциальных медиаторов, влияние на результат лечения.

В этом обзоре рассматриваются соответствующие патофизиологические и клинические аспекты ОН у пациентов с ОП и определяются ещё не решенные вопросы.

Определение органной недостаточности: ОН как общепринятый термин можно определить, как значительное функциональное нарушение системы органов, которое имеет решающее значение для поддержания жизни. Тяжесть органной дисфункции может быть определена количественно на основе параметра, наилучшим образом определяющего основную функцию конкретного органа, например парциальное давление артериального кислорода (PaO_2) для функции легких или креатинина сыворотки для функции почек. В случае ОП, наиболее важными считаются 3 системы органов, т.е. респираторная, почечная и сердечно-сосудистая, которые наиболее часто задействованы [2]. Тяжесть органной дисфункции оценивается по модифицированной шкале Маршалла при ОП [2], которая предпочтительнее последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) при сепсисе. Любая органная дисфункция степени тяжести ≥ 2 , сохраняющаяся в течение >48 часов, рассматривается как стойкая ОН и определяет тяжелый ОП. Преходящая органная недостаточность продолжительностью <48 часов считается критерием умеренного ОП.

Насколько часто встречается ОН при ОП?

Доля пациентов с ОП, у которых развивается ОН, варьируется в разных исследованиях и в первую очередь зависит от условий. Данные популяционных когортных исследований показывают меньшую долю пациентов с ОН, в то время как исследования на базе стационаров третичного уровня показали гораздо более высокую частоту ОН. Популяционные исследования показали, что доля ОН (с тяжелым ОП) составляет от 8% до 20% [6-8]. С другой стороны, доля пациентов с ОН в большой серии пациентов из больниц третичного уровня может достигать 40% [9, 10].

Факторы риска органной недостаточности: Почему у одних пациентов развивается ОП, а у других нет, имеет большое значение. Сообщалось, что факторы хозяина, такие как возраст, сопутствующие заболевания, ожирение, уровни триглицеридов, этиология, степень локального повреждения поджелудочной железы и генетическая предрасположенность, позволяют прогнозировать развитие ОН у пациентов с ОП. Пожилой возраст является фактором риска ОН и худшего исхода, что

также может быть связано с сопутствующими заболеваниями [11, 12]. Интеркуррентные заболевания, измеренные индексом сопутствующей патологии Чарлсона, могут ухудшаться из-за ОП и способствовать плохому исходу, но напрямую не связаны с дисфункцией другого органа [13]. Ожирение является установленным плохим прогностическим маркером исхода у пациентов с ОП [14]. Висцеральное ожирение предрасполагает к развитию ОН [15]. Липотоксичность вызывает полиорганную недостаточность и усугубляет ОП при ожирении [16]. Было показано, что перипанкреатический некроз висцерального жира ухудшает течение ОП независимо от панкреонекроза за счет ненасыщенных жирных кислот, приводящих к ОН [17]. Уровни триглицеридов при поступлении коррелировали с тяжестью ОП, и даже легкая или умеренная гипертриглицеридемия была связана с развитием стойкой ОН [18]. Этиология не является независимым фактором риска ОН, хотя пациенты с ОП, вызванным алкоголем, могут иметь более высокий риск раннего начала ОН [19]. Сообщалось о зависимости между степенью локального повреждения поджелудочной железы, измеряемой степенью некроза, и развитием ОН, но причинно-следственная связь не установлена [3, 20-22]. Механизмы локального повреждения тканей, приводящие к некрозу поджелудочной железы, и системное повреждение, проявляющееся как ОН тесно связаны [23]. Проблема с точки зрения патофизиологии состоит в том, связана ли степень некроза причинно-следственной связью с развитием ОН или оба они означают конечный результат тяжелой реакции на острое повреждение поджелудочной железы. Связь между степенью некроза и ОН может быть двунаправленной. Может существовать сложная «воспалительная сеть», в которой степень (пери-) панкреонекроза влияет на тяжесть ОН, а ОН, в свою очередь, усугубляет развитие панкреонекроза [24,25].

Учитывая очевидное сходство в этиологии и фенотипе пациентов с различной степенью тяжести ОП, различия в индивидуальных воспалительных реакциях могут объяснять вариабельность степени тяжести ОП. Вполне возможно, что очень вариабельный воспалительный ответ может быть связан с лежащей в основе генетической предрасположенностью. Однако данные о роли генетических полиморфизмов в определении степени тяжести ОП скудны и неоднозначны. Полиморфизм гена *TNF-α* был связан с тяжестью, но этот результат не был подтвержден в других исследованиях [26-28]. Полиморфизм гена *MCP-1* был связан с повышенным риском тяжелого ОП, причем аллель G выступал в качестве фактора риска,

но данные были противоречивыми [29, 30]. Одно исследование показало, что генетический полиморфизм гена *IL-6* изменяет уровень *IL-6*, но не обнаружил никакой связи с тяжестью ОП.

Клинические детерминанты (характеристики) органной недостаточности:

Существуют различные характеристики ОН, которые влияют на клиническое течение и исход. Важными детерминантами являются:

- (i) оценка ОН по модифицированной шкале Маршалла,
- (ii) конкретный тип ОН, например респираторная / почечная ОН,
- (iii) количество пораженных органов, то есть одно- или полиорганная недостаточность,
- (iv) время возникновения ОН от начала ОП.

Более высокая оценка ОН, естественно, имеет большее влияние на результат. Пациенты с ОН 3 или 4 степени, которым требуется, скажем, искусственная вентиляция легких, имеют худший результат [31]. Дыхательная недостаточность является наиболее частой ОН [10, 32, 33]. Дыхательная и почечная недостаточность очень похожи по своему влиянию на исход, но сердечно-сосудистая недостаточность приводит к худшему исходу [10]. Прогноз полиорганной недостаточности хуже, чем у одиночной ОН [32]. Время начала ОН имеет важное значение в отношении вероятной причины ОН и, возможно, его влияния на выживаемость. Воспаление является ключевым патологическим ответом как на местном, так и на системном уровнях при ОП. Органная недостаточность может развиваться рано в течение нескольких дней после начала ОП, что называется ранним тяжелым острым панкреатитом и приводит к высокой смертности [19, 31]. Это в первую очередь связано со стерильной воспалительной реакцией. Органная недостаточность также может развиваться на поздних стадиях ОП из-за сепсиса.

Первичная (ранняя) стерильная и вторичная (поздняя) септическая недостаточность органов при остром панкреатите:

Хотя органная недостаточность и ее последствия хорошо известны при ОП, имеется ограниченное представление о первичной ОН, которая развивается на ранней стадии из-за панкреатита как такового (стерильное воспаление) и может предшествовать некрозу, и поздних вторичных ОП из-за сепсиса, вызванного инфицированным панкреонекрозом (IPN). Инфекция некротизированной ткани поджелудочной железы является опасным явлением при течении ОП. IPN является причиной большей части поздней смертности при ОП.

Хотя многие исследования показали развитие раннего и позднего ОН у пациентов с ОП, относительный вклад первичного и вторичного ОП в смертность изучен недостаточно. Одно недавнее исследование 805 пациентов с ОП предоставило концепцию первичной и вторичной ОН и показало несколько различий между ними (Таблица 1) [9]. Смертность выше в случае первичной ОН, поскольку она приводит к ранней смертности, находясь при этом непродолжительно. В случае выживания появляются более широкие возможности для вмешательства у пациентов с сепсисом и вторичный ОН. Лечение в основном поддерживает первичную ОН, в то время как борьба с сепсисом является целью вторичной ОН. Прогноз хуже при первичном и несколько лучше при вторичном.

Таблица 1

Назличия между первичной и вторичной органной недостаточностью

Характеристика	Первичная ОН	Вторичная ОН
Причина	Стерильное воспаление	Сепсис
Время наступления ОН	Ранняя ОН	Поздняя ОН
Возможности лечения	незначительные	Широкие
Тип терапии	Поддерживающая	Контроль сепсиса
Прогноз	Очень плохой	Относительно хороший

Клинические корреляции ОН: можно ли мы предсказать степень органной недостаточности?

По определению стойкая ОН должен длиться >48 часов. Следовательно, для документирования стойкой ОН у пациента потребуется не менее 3 дней, даже если ОН у пациента разовьется в течение дня после появления боли. С точки зрения сортировки и прогноза важно предсказать развитие стойкой ОН у пациентов, которые рано обращаются в больницу. Прогнозирование тяжелого ОП в значительной степени основано на нескольких клинических оценках, таких как АРАСНЕ II, которые многофакторны и несколько утомительны в использовании. Шкала BISAP была разработана и утверждена для прогнозирования развития тяжелого ОП и его исходов [34, 35]. Также используются единичные прогностические маркеры; CRP и IL-6 являются чувствительными [36, 37]. Постоянный systemic inflammatory response syndrome (SIRS) является надежным клиническим маркером для прогнозирования

развития ОН. Однако, несмотря на достаточно хорошую чувствительность 50-95%, SIRS имеет более низкую специфичность 75% и субоптимальную положительную прогностическую ценность (PPV) 16-56% [38, 39]. Хотя почти все пациенты с наличием ОН имеют стойкий SIRS, у значительной части пациентов с нетяжелым ОП также может быть стойкое SIRS. PPV является важным атрибутом тестовой переменной, поскольку низкий PPV может привести к ненужным направлениям из центров первичной/вторичной медицинской помощи, увеличению мониторинга и общей стоимости госпитализации. Недавнее исследование показало, что комбинация сывороточного IL6 >160 pg/ml и SIRS при поступлении имела гораздо более высокое значение PPV - 85% и более высокую специфичность 95% для развития тяжелого ОП [40].

Клиническое течение органной недостаточности - влияние на исход:

ОН составляет почти всю смертность пациентов с ОП. Пациенты, у которых рано развивается ОН, подвержены риску тяжелого течения заболевания. В популяционном исследовании 1024 случаев смерти из-за ОП средний интервал между началом ОП и смертью составлял 6 дней, а от начала ОН до смерти - 3 дня [33]. Концепция преходящей и стойкой ОН была введена в 2004 году [4]. ОН продолжительностью менее 48 часов также оказывает негативное влияние на исход [4]. Смертность у пациентов с преходящей ОП составляла от 1,4% до 10%, хотя смертность, скорее всего, была вызвана другими способствующими факторами, такими как IPN (infected pancreatic necrosis) [4, 10, 13]. Общая смертность у пациентов со стойким ОН достигает >40%. Пациенты со стойкой ОН имеют высокий риск ранней смертности в течение первых 2 недель [9, 10, 33], особенно с очень ранним началом выраженной одиночной ОН или полиорганной недостаточности, называемой фульминантным панкреатитом [19, 31]. Смертность от ОН высока даже после первых 2 недель. Пациенты со стойкой ОН, выжившие в первые 2 недели, склонны к развитию инфицированного некроза, что является причиной поздней смертности. Во французском исследовании (148 больных) у 40 из 53 (75%) пациентов с ОН развился инфицированный панкреонекроз (IPN) [41]. В другом исследовании у 76% пациентов с персистирующей ОН развился IPN после того, как они выжили в первые 2 недели [9]. Гипотония в первую неделю ОП была независимым фактором риска для IPN [42]. Между смертностью от раннего начала ОН и позднего начала ОН нет большой разницы (Таблица 2).

**Сводка результатов недавних исследований, посвященных
смертности пациентов со стойкой органной недостаточностью**

Публикация	К-во больных с ОП	К-во больных с ОН	Общая смертность от ОН	Смертность от ранней ОН	Смертность от поздней ОН
Padham [2]	805	365	156 (42,7%)	104/225 (46%)	52/140 (37%)
Schepers [10]	639	219	83 (38%)	47/112 (42%)	36/107 (33,6%)
Sternby [13]	1655	113	59 (52,2%)	47/89 (52,8%)	12/24 (50%)

Два недавних исследования сосредоточили внимание на вопросе времени начала ОН при ОП. Из 614 пациентов с ранним началом первичной ОН ранняя смертность была у 15,8% пациентов, а также 42,8% поздней смертности из-за развития инфицированного некроза [9]. В голландском исследовании 639 пациентов с персистирующей ОН имели летальность 219 пациентов (38%). Смертность не зависела от времени начала стойкой ОН. Смертность из-за развития ОН в течение первой недели, 1-2 недель, 2-3 недель и >3 недель с момента начала составила 42%, 46%, 36% и 29% соответственно в этом исследовании [10]. Пациенты с ОН и IPN имеют высокую смертность, называемую «критической ОН» в соответствии с классификацией, основанной на клинических проявлениях [43]. Но данные противоречивы в отношении того, имеют ли они более высокую смертность, чем у лиц с ранней стойкой ОН без IPN. В голландском исследовании аналогичные показатели смертности наблюдались у пациентов с ОП с и без IPN (28% против 34%, $p = 0,33$) после исключения пациентов со смертностью в течение 10 дней после госпитализации [10].

Таким образом, прогрессирование ранней системной воспалительной реакции на органную недостаточность определяет тяжелый ОП и связано с высоким риском смерти. Развитие инфицированного некроза на более поздних этапах клинического течения усугубляет исходное повреждение и ухудшает исход.

Патофизиология системного поражения при остром панкреатите

Патофизиология системного повреждения при ОП до сих пор остается загадкой. Самым большим препятствием было выявление медиаторов, которые выделяются локально в поджелудочной железе и вызывают системное повреждение. Более того, как упоминалось выше, системная тяжесть может предшествовать локальной тяжести,

а степень некроза поджелудочной железы может не коррелировать с системным повреждением, если только оно не осложнено сопутствующей инфекцией. Следует отметить, что ни системное поражение, ни его тяжесть не связаны с этиологией ОП. Патофизиология системного повреждения основана на исследованиях способности отдельных агентов вызывать системные повреждения независимо от панкреатита. Следует отметить, что существует множество параллельных стадий, вовлеченных в повреждение ацинарных клеток, вызванное одним агентом, таким как церулеин, который сам по себе не вызывает системного повреждения. Следовательно, важна роль других важных факторов в усилении передачи сигналов, которые становятся вредоносными на системном уровне. Ключ к разгадке таких факторов, которые усугубляют панкреатит, содержится в нескольких работах, показывающих, что гипертриглицеридемический ОП имеет более высокую степень тяжести, чем обычно сообщается [44-46]. Это может быть связано с жирными кислотами, составляющими триглицерид.

Различия между маркерами, медиаторами и конечными точками системного повреждения: Важно понимать разницу между маркерами, медиаторами и конечными точками системного повреждения. Маркеры системного повреждения, такие как SIRS (systemic inflammatory response syndrome) или сывороточные цитокины, отличаются по конечным точкам, которые определяют тяжесть системного повреждения во время панкреатита. Клинические или биохимические признаки сами по себе не отражают повреждения органа-мишени, но могут быть его маркерами или посредниками. Маркер, в отличие от медиатора, при введении в организм или при его ингибировании не повлияет на конечную точку системного повреждения. Однако введение медиатора может поддержать системное повреждение или, когда он нейтрализуется или ингибируется, системное повреждение будет прогрессировать. Как обсуждалось ранее, конечными точками системного повреждения во время ОП являются почечная, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Возможные медиаторы системной травмы при АП:

Трипсин: Генерация трипсина повсеместно встречается при ОП как у грызунов, так и у людей [56, 59]. Будучи связанным с гипотезой самопереваривающегося панкреатита, выдвинутой более ста лет назад, трипсин был привлекательной мишенью для снижения тяжести панкреатита [60]. Прямым доказательством роли трипсина как медиатора системного повреждения на раннем этапе явля-

ется его внутривенная инфузия, приводящая к гипотензии, шоку и коагулопатии, что согласуется с каскадом коагуляции [61, 62]. В подтверждение этого наблюдения повышение уровней D-димера и продуктов распада фибрина при поступлении предсказывают развитие ОН с чувствительностью, специфичностью, положительными и отрицательными прогностическими значениями 90%, 89%, 75% и 96% соответственно [63]. Неизвестно, играет ли этот каскад коагуляции роль в тромбозе внутренних вен, который редко встречается при отсутствии некроза, но встречается примерно у половины пациентов с некрозом поджелудочной железы [64]. Инфузия трипсина также вызывает повреждение легких, которое зависит от нейтрофилов [65]. Более поздние исследования выявили, что рецептор-2, активируемый протеазой (PAR-2), регулируется трипсином во время панкреатита [66]. Наиболее прямые доказательства получены из гипотонии, возникающей в результате внутривенного вливания агонистов PAR-2, возможно, через рецепторы PAR-2 на эндотелиальные клетки [67]. Фактически не установлено играет ли трипсин главную роль в системном поражении во время панкреатита, поскольку низкомолекулярные ингибиторы трипсина имеют неубедительное преимущество в системном повреждении во время AP и пациентов с наследственным панкреатитом из-за мутаций гена трипсиногена, которые приводят к его активации, редко развивают системное повреждение по сравнению с другими этиологиями AP [68 – 77]. Интерпретация роли трипсина дополнительно осложняется циркулирующими антипротеазами, такими как альфа-2-макроглобулин, которые могут его инактивировать, и присущей трипсину склонностью к автоинактивации [79, 80]. Таким образом, остается неясным, действительно ли трипсин является инициатором/медиатором системной тяжести при панкреатите.

Нейтрофилы: Лейкоцитоз ($>12000/\text{мм}^3$) является частью критериев SIRS и является ранним предиктором тяжести AP [81]. Лейкоцитоз при раннем панкреатите преимущественно нейтрофильный, и несколько исследований показали, что истощение нейтрофилов снижает инфильтрацию воспалительных клеток (например, снижение МПО) в легкие и улучшает проницаемость микрососудов [52, 65, 82, 83]. Инфильтрация нейтрофилов в орган зависит от их адгезии к эндотелию, опосредованная Р- и Е-селектином на поверхности эндотелиальных клеток. Они связывают молекулы адгезии, такие как L-селектины и интегрины, на поверхности нейтрофилов.

Уровни Р- и Е-селектина в крови были повышены при ОП грызунов [84] и человека [85]. Они соответственно коррелировали с тяжестью ОП и повреждения легких. Интересно, что выработка трипсина в поздней фазе экспериментального панкреатита, как было показано, зависит от нейтрофилов, и трипсин также может стимулировать нейтрофилы к секреции матриксной металлопротеиназы-9 [65]. На основании этих наблюдений было выдвинуто предположение, что опосредованное трипсином повреждение легких зависит от нейтрофилов. Другие исследования показали, что инфильтрация нейтрофилов в легкие происходит из-за хемокинов CXCL2 и CXCL4, и что их нейтрализация снижает воспаление легких [86]. Однако нейтрофилы также играют физиологическую роль, и их накопление в легких, например, за счет увеличения экспрессии KC/CXCL1 не вызывает повреждений, а, наоборот, защищает от грибковых и бактериальных инфекций [87-89]. Более того, нейтропения предрасполагает к инфекциям [90-92]. Следовательно, еще неизвестно, повлияет ли вмешательство в стимуляцию нейтрофилов или их истощение при ОП на возникновение ОН.

Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET): Сети представляют собой структуры, содержащие белки гранул нейтрофилов (например, миелопероксидазу, эластазу) и хроматин. Они выделяются нейтрофилами, и их количество увеличивается в сыворотке крови пациентов с тяжелым панкреатитом [93]. Кроме того, они закупоривают протоки поджелудочной железы при ОП человека и могут способствовать развитию панкреатита [94]. Образование NET при панкреатите катализируется ферментом Protein Arginine Deiminase 4 (PAD4), который вызывает гистоновую модификацию остатков аргинина до цитруллина [95, 96]. Эта модификация ослабляет взаимодействия ДНК-гистон и позволяет нейтрофилам вытеснять деконденсированный хроматин. Ингибирование PAD4 снижает образование NET у людей и грызунов [97]. Будет ли ингибирование образования NET полезным для снижения системного повреждения при панкреатите, еще предстоит увидеть, тем более что недавние исследования также показывают образование NET для защиты от некроза поджелудочной железы от жизнеспособных тканей у людей и, таким образом, может играть роль защитного барьера от прогрессирования панкреатита [98].

Связанные с повреждениями молекулярные структуры (DAMP):

DAMP, которые высвобождаются из умирающих клеток во время некроза, коррелируют с тяжестью ОП человека и являются

потенциальными медиаторами тяжести на основе исследований на животных [99-104]. DAMP содержат небольшие молекулы, такие как АТФ, белки, включая белки S100, растворимый рецептор для продвинутого гликирования, конечные продукты (sRAGE) и блок 1 группы с высокой подвижностью (HMGB1), ядерные компоненты (например, гистоны, ДНК, нуклеосомы) и молекулы, высвобождаемые из внеклеточного матрикса, такие как гиалуроновая кислота. HMGB1 в сыворотке достоверно коррелировал с тяжестью ОП у людей [метаанализ105]. DAMPs могут усугублять воспаление, вызывая активацию воспаления, как показано для sRAGE и HMGB1, а также непосредственно за счет индукции стерильного воспалительного ответа путем разрушения плазмалеммы и дальнейшего увеличения высвобождения DAMP (например, HMGB1104) [103, 106 – 108]. Однако еще предстоит подтвердить, могут ли только DAMP вызывать клинически значимые конечные точки ОН или их ингибирование в моделях панкреатита, которые индуцируют ОН, предотвращая эти конечные точки.

Инфламмасома: Инфламмасома экспрессируется в миелоидных клетках и участвует в системном воспалении при панкреатите [103, 109, 110]. Активация инфламмасы приводит к продукции IL-1 β , IL-18 и HMGB-1, всех из которых связаны с системным повреждением во время панкреатита [104, 111 – 115]. Считается, что активация инфламмасы происходит ниже по течению от различных рецепторов, некоторые из которых могут иметь отношение к панкреатиту. К ним относятся нуклеосомы (т.е. комплексы ДНК-гистонов), dsДНК и RAGE, активирующие AIM2 (отсутствует в меланоме 2) инфламмасы и внеклеточный АТФ или НАД, высвобождаемый из поврежденных ацинарных клеток, активирующих рецептор P2X7 [103, 110, 116]. Кроме того, этими DAMP могут активироваться рецепторы распознавания паттернов клеточной поверхности, включая TLR 4 и TLR9. Было показано, что вмешательство в нуклеосомы, активирующие инфламмасы или ингибирующие передачу сигналов RAGE, снижает тяжесть L-аргинина и церулеинового панкреатита, включая воспаление легких [103, 104, 116]. Интересно, что антагонизм TLR9 уменьшал воспаление легких, но не отек [103]. Точно так же, хотя IL-1 β усиливает воспаление легких, он не вызывает повреждения легких [47]. Кроме того, хотя IL-18 (в комбинации с IL-12) вызывает панкреатит. Системная тяжесть панкреатита, вызываемого этими агентами, и связанная с этим смертность в значительной степени зависят от увеличения висцерального жира и его липолиза до

жирных кислот [53, 117, 118]. В отсутствие известных генетических полиморфизмов, которые управляют активацией инфламмасом при панкреатите, неясно, почему их активация по-разному влияет на тяжесть панкреатита у разных людей. Это дополнительно подчеркивается ранним ОН при панкреатите, протекающим в отсутствие обширного панкреонекроза и, таким образом, имеющим меньший источник активаторов инфламмасом, таких как dsДНК или нуклеосомы, чем более поздний при ОП, когда некроз прогрессирует. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить роль инфламмасом в системном поражении при панкреатите.

Адипокины и цитокины: Предыдущие клинические исследования показали, что тяжелая форма ОП связана с повышенными уровнями адипокинов в сыворотке, включая резистин и висфатин, и цитокинов, включая IL-6, IL- β , IL-8, MCP-1, ФНО- α [119 – 126]. Цитокины сыворотки являются частью критериев стратификации по степени тяжести [111, 121-124, 126-128]. В проспективном исследовании, включавшем 108 пациентов, IL-6 был одним из лучших отличительных признаков между легким и тяжелым ОП [129]. Другое исследование показало, что уровни IL-6 в крови коррелируют с ОУ и смертностью. При пороговом значении 122 пг/мл на 3-й день IL-6 предсказывал ОН и тяжелый панкреатит с чувствительностью и специфичностью 81,8% и 77,7% соответственно [37]. Хотя повышение их уровней связано с более серьезными местными и системными осложнениями, доказательства, подтверждающие их роль потенциальных медиаторов клинически значимых конечных точек ОН при панкреатите, пока отсутствуют. Например, хотя IL-1 β вызывает лихорадку и миелоидную инфильтрацию в легкие, он не вызывает дыхательной недостаточности [47]. Инфильтрация нейтрофилов, опосредованная цитокинами, такими как IL-8, CXCL1, защищает от инфекций легких [88, 89, 130]. Аналогичным образом инфузия IL-6 людям ингибирует индуцированное эндотоксином увеличение TNF- α , а его длительная инфузия приводит к гипоферремии и анемии, но не системное повреждение [131 – 133]. Было также показано, что IL-6 и TNF- α играют защитную роль при ОП, и ни эти, ни другие цитокины не индуцируют ОН [134 – 140]. Следовательно, нацеливание только на эти цитокины не может улучшить исходы при тяжелом ОП.

Путь коагуляции: Повреждение сосудов является неотъемлемой частью воспаления поджелудочной железы и системного повреждения. При ОП были продемонстрированы активация эндотелия, повреждение, повышенная проницаемость сосудов, активация коа-

гуляции, а также усиление перекачивания, прилипания и трансмиграции лейкоцитов в ткань поджелудочной железы. Воспалительный процесс и протеазы, такие как трипсин, могут активировать систему свертывания, что приводит к тромбозу микрососудов. Неизвестно, способствует ли этот каскад коагуляции системному повреждению. Как упоминалось ранее, тромбоз воротной или селезеночной вены может возникать примерно у половины пациентов с некрозом поджелудочной железы [64]. Точно так же, хотя и антитромбин III, и гепарин, как было показано, снижают тяжесть ОП на животных моделях, клинические последствия этого для системной тяжести неизвестны [141].

Липидные медиаторы: Фактор активации тромбоцитов (PAF): Помимо трипсина, PAF широко применяется при панкреатите. PAF представляет собой фосфолипид (ацетил-глицерил-эфир-фосфорилхолин), продуцируемый миелоидными клетками, тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Внутриаертериальная доставка PAF в поджелудочную железу вызывает ОП [142]. Продукция PAF при воспалении опосредуется фосфолипазой A2 и расщепляется ацетилгидролазой PAF [143]. Ее рецептором является рецептор G-белка [144]. PAF обладает широким спектром эффектов, включая увеличение проницаемости сосудов, усиление воспаления и инициирование гибели клеток [145]. Его уровни повышаются при тяжелом билиарном панкреатите [146], при котором считалось, что он опосредует шок и острое повреждение легких, а защитный эффект его антагонизма был показан на нескольких моделях, включая билиарную диету с дефицитом холина, дополненную этионином (диета CDE) [147, 148] и модели тяжелый билиарного панкреатита у опоссумов [51]. В то время как первоначальные клинические испытания с использованием лексипафанта, антагониста PAF, были многообещающими, большое окончательное клиническое испытание не показало положительных результатов в отношении ОН или смертности, даже несмотря на уменьшение количества местных осложнений и сепсиса [149, 150]. Было ли это связано с ограничением нацеливания на PAF или высокой распространенностью ранней ОН, еще предстоит изучить.

Ненасыщенные жирные кислоты (НЖК):

Поджелудочная железа по своему расположению проксимальна висцеральному жиру человека. В нескольких исследованиях сообщается, что повышенный риск тяжелого панкреатита связан с увеличением висцерального жира, который колеблется в пределах 1–10% от массы тела [151 – 155]. Этот жир состоит из адипоцитов, масса которых преимуще-

ственно (>80%) составляют триглицериды [156-158]. Этот триглицерид преимущественно состоит из UFA-подобной линолеиновой кислоты, ковалентно связанной с основной цепью глицерина, которые при высвобождении в результате нерегулируемого липолиза влияют на тяжесть ОП. Интересно, что триглицерид адипоцитов обогащен при этом НЖК, такими как линолевая кислота, и это отражает состав 15-25% линолевой кислоты в образцах некрэктомии от пациентов с тяжелым ОП [47, 53, 161]. Предыдущие исследования показали, что липазы поджелудочной железы присутствуют в адипоцитах, поврежденных ОП [162]. Это приводит к морфологии, известной как некроз жировой ткани, которая может усугубить некроз паренхимы поджелудочной железы, но также может возникать независимо [49, 53, 163, 164]. Это образование липолитических жирных кислот может усилить системное повреждение во время панкреатита параллельно с увеличением сывороточных НЖК, таких как линолевая и арахидоновая кислоты, которые, как и висцеральный жир, являются ненасыщенными [159, 47, 48, 53, 160, 165, 166]. Эти НЖК, когда высвобождаются в избытке, ингибируют митохондриальные комплексы I и V53 и увеличивают количество апоптотических клеток в легких (аналогично пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом), повышают уровень мочевины в сыворотке крови из-за повреждения почечных канальцев и приводят к летальному исходу [17, 48, 49, 53, 169]. Повышенные сывороточные уровни TNF- α , IL-1 β , MCP-1 и IL-18 могут быть индуцированы во время этой токсичности жирных кислот, возможно, из-за широко распространенного высвобождения DAMP. Важно отметить, что ингибирование этого чрезмерного липолиза может привести к предотвращению системного повреждения, гиперцитокинемии и смертности [47-49, 53]. Хотя еще предстоит установить, снизит ли ингибирование липазы системное повреждение во время ОП у человека, обнадеживает тот факт, что ингибитор циклооксигеназы индометацин, который, как известно, влияет на метаболизм продуктов НЖК, может замедлить прогрессирование ОП от средней до тяжелой степени [170].

Роль кишечника в системном поражении: Тонкая и толстая кишка могут способствовать бактериальной транслокации и инфицированному некрозу из-за своей непосредственной близости к поджелудочной железе и, следовательно, патофизиологии системного воспаления. Еще одну роль может играть мезентериальная лимфа из желудочно-кишечного тракта. В экспериментальном исследовании внутривенное введение мезентериальной лимфы крысам с кишечной ишемией

усугубило нарушения микроциркуляции поджелудочной железы и усугубило тяжесть панкреатита у крыс-реципиентов [171]. Глубокие сосудистые и коагуляционные изменения могут привести к ишемии поджелудочной железы и кишечника [172 – 176]. Сниженный рН желудочного сока, который коррелировал с более высокой смертностью от ОП, также подтвердил гипотезу внутренней ишемии [177].

Кроме того, ишемия-реперфузия может вызывать окислительный стресс [178]. Основным эффектом таких нарушений является дисфункция кишечного барьера с повышенной кишечной проницаемостью, что подтверждается исследованиями на людях, включая метаанализ 18 исследований, которые показали общую распространенность дисфункции кишечного барьера на уровне 59% [179 – 181]. Однако параллельные клинические наблюдения ставят под сомнение кишечник как единственную причину. Так, при тяжелом язвенном колите имеется очень низкая частота сепсиса, несмотря на то, что язвы толстой кишки подвергаются длительному воздействию фекалий [182]. Точно так же, хотя у пациентов с фистулирующей болезнью Крона действительно развиваются абсцессы брюшной полости, распространенность сепсиса остается низкой [182]. Гипотеза транслокации как единственной причины развития инфицированного некроза дополнительно подвергается сомнению тем фактом, что бактериальная транслокация является обычным явлением после стоматологических и эндоскопических процедур, но носит временный характер [183, 184]. Таким образом, остается определить, является ли транслокация бактерий единственной причиной инфекций (пери)- некротической ткани и абсцессов поджелудочной железы и последующего сепсиса.

Механизмы органной дисфункции из-за системных нарушений - уроки органной недостаточности, вызванной сепсисом:

Митохондрии находятся в центре клеточных нарушений из-за гипоперфузии тканей, что может быть результатом гиповолемии, гипотонии и микроваскулярных тромбов, вызывающих клеточную гипоксию. Поскольку производство энергии митохондриями зависит от кислорода, их способность генерировать АТФ в таких состояниях серьезно нарушается и может привести к клеточной дисфункции. ОН может в первую очередь быть следствием такой митохондриальной дисфункции, а не гибели клеток [185]. Следующие наблюдения подтверждают эту гипотезу: (а) клеточное повреждение и смерть минимальны при патологоанатомическом исследовании поврежденных органов [186], (б) функциональное восстановление органа возможно. быстро

после того, как основные патофизиологические нарушения обратятся и (с) у таких пациентов будут зарегистрированы структурные и функциональные изменения митохондрий. Эти наблюдения важны с точки зрения прогноза и определения целей терапии.

Лечение органной недостаточности: Лечение ОН, в основном, является поддерживающим. Пациенты с прогнозируемой тяжелой формой ОП должны быть направлены в центр третичной медицинской помощи с отделением интенсивной терапии (ОИТ). Пациенты с ОН должны находиться в отделении интенсивной терапии и часто нуждаются в проведении диализа, искусственной вентиляции легких и вазопрессоров.

Баланс жидкости и электролитов имеет решающее значение в начале болезни. Было показано, что лактат Рингера лучше, чем физиологический раствор, снижает системное воспаление [187, 188]. Оптимальное количество жидкости остается проблемой. Как недостаточная, так и агрессивная гидратация может быть вредной. Рандомизированное исследование показало ухудшение ОН у пациентов, получавших агрессивную инфузионную терапию [189, 190]. Напротив, относительная гиповолемия из-за недостаточной коррекции дефицита жидкости может привести к повышенному риску некроза. Недавнее исследование показало пользу агрессивного введения жидкости при легком ОП [190], но результаты не могут быть экстраполированы на пациентов с тяжелым ОП, потому что системные события, приводящие к ОН, развиваются быстро, а чрезмерная инфузионная терапия может усугубить клиническое состояние у пациентов с надвигающейся дыхательной и почечной недостаточностью. Одним из важных моментов, которые следует учитывать, является то, что нормальные гомеостатические механизмы нарушаются у пациентов с системной недостаточностью из-за аномалий, таких как повышенная проницаемость сосудов, и, таким образом, способность справляться с дополнительной инфузией жидкости нарушается, в отличие от пациентов с легкой формой ОП.

Энтеральное питание должно быть введено как можно скорее, и было показано, что оно сокращает продолжительность пребывания в больнице и, возможно, снижает риск инфицированного некроза [191]. Многопрофильная команда, состоящая из специалиста по интенсивной терапии, гастроэнтеролога, интервенционного радиолога и хирурга, должна заботиться о пациенте.

Специфическая терапия при органной недостаточности: Поскольку

системное повреждение является результатом дисрегулируемого и непропорционального системного воспаления в ответ на локальное повреждение, было опробовано конкретное лечение, направленное на предполагаемые критические пути. Как упоминалось выше, антагонист PAF, Lexipafant, потерпел неудачу в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 290 пациентов с прогнозируемым тяжелым ОП и показателем APACHE II >6. Однако лечение не принесло какой-либо терапевтической пользы главным образом потому, что первичная гипотеза была опровергнута неожиданным открытием, что 44% пациентов имели ОН при поступлении, и только у 14% пациентов появились новые ОН [150]. Внутривенные антиоксиданты тоже оказались неудачными в РКИ с участием 43 пациентов -- первичная конечная точка, т.е. ОН развивалась у 32% и 17% в группах антиоксидантов и плацебо соответственно [192]. Пробиотики были опробованы с целью предотвратить кишечную инфекцию, но неожиданно увеличилась смертность, что привело к преждевременному прекращению исследования [193]. TNF- α считается важным цитокином, опосредующим системное воспаление. В подтверждение концепции небольшое исследование с участием 28 пациентов с прогнозируемым тяжелым ОП лечили пентоксифиллином, пероральным антагонистом TNF- α , что привело к значительно меньшему количеству госпитализаций в ОИТ и более короткому пребыванию в больнице [194]. Инфликсимаб, антагонист TNF- α , тестируется в РКИ с участием пациентов с ОП всех степеней тяжести (www.isrctn.com/ISRCTN16935761).

Неудовлетворенные потребности и потенциальные области для будущих исследований:

Органная недостаточность остается пресловутой ахиллесовой пятой при ведении пациентов с тяжелым ОП. Специфической терапии для лечения или предотвращения развития ОН не существует. Успех антицитокиновой терапии при хронических заболеваниях, таких как воспалительное заболевание кишечника, псориаз и ревматоидный артрит может не отражаться на ОП [195, 196]. Будущие подходы включают нацеливание на промежуточную передачу сигналов с увеличением цитозольного кальция с использованием ингибиторов ORAI1 [197]. Преимущества этого подхода еще предстоит изучить в клинике, поскольку ORAI1 также участвует во врожденном иммунитете [198]. Аналогичным образом было показано, что NF- κ B играет важную роль при ОП [199-201]. Специфичное для поджелудочной железы усечение

ее трансактивирующей единицы (RelA / p65) ухудшает повреждение поджелудочной железы и вызывает воспаление легких. Поэтому важно знать, влияют ли клинически одобренные агенты, такие как бортезомиб, которые мешают передаче сигналов NF- κ B, на течение ОП у человека [202]. Некоторые другие интересные потенциальные мишени включают НЖК, липазу, DAMP, инфламмосомы и кинуренин-203, которые еще предстоит протестировать в исследованиях на людях.

Литература

Находится по ссылке: http://ecoproblemflug.ucoz.ua/load/2021/1_163/torba_a_v_azab_khuseyn_akhmed_nestajko_o_v_organnej_nedostatochnost_v_rezultate_sistemnogo_povrezhdenija_pri_ostrom_pankreatite/74-1-0-1739

Резюме

Торба А.В., Азаб Хусейн Ахмед, Нестайко О.В. *Органная недостаточность в результате системного повреждения при остром панкреатите.*

Острый панкреатит может быть связан как с местными, так и с системными осложнениями. Системное повреждение проявляется в виде органной недостаточности, которая наблюдается примерно в 20% всех случаев острого панкреатита и определяет «тяжелый острый панкреатит». Органная недостаточность обычно развивается на ранней стадии острого панкреатита, но может также развиться позже из-за инфицированного сепсиса, вызванного некрозом поджелудочной железы. Органная недостаточность является наиболее важным фактором, определяющим исход острого панкреатита. Мы рассматриваем современное понимание факторов риска, патофизиологии, сроков, влияния на исход и лечения органной недостаточности при остром панкреатите. Когда мы обсуждаем патофизиологию тяжелого системного повреждения, различия между маркерами и медиаторами тяжести подчеркиваются на основании данных, подтверждающих их причинную связь с органной недостаточностью. Акцент делается на клинически значимых конечных точках органной недостаточности и механизмах, лежащих в основе патофизиологических нарушений, которые позволяют понять потенциальные терапевтические цели для лечения.

Ключевые слова: острый панкреатит, органная недостаточность, патофизиология.

Summary

Torba A.V., Azab Huseyn Ahmed, Nestayko O.V. *Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis.*

Acute pancreatitis may be associated with both local and systemic complications. Systemic injury manifests in the form of organ failure which is seen in approximately 20% of all cases of acute pancreatitis and defines 'severe acute pancreatitis'. Organ failure typically develops early in the course of acute pancreatitis, but may also develop later due to infected pancreatic necrosis induced sepsis. Organ failure is the most important determinant of outcome in acute pancreatitis. We review here the current understanding of the risk factors, pathophysiology, timing, impact on outcome and therapy of organ failure in acute pancreatitis. As we discuss the pathophysiology of severe systemic injury, the distinctions between markers and mediators of severity are highlighted based on evidence supporting their causality in organ failure. Emphasis is placed on clinically relevant end points of organ failure and the mechanisms underlying the pathophysiological perturbations, which offer insight into potential therapeutic targets to treat.

Key words: acute pancreatitis, organ failure, pathophysiology

Рецензент: к.мед.н., доцент И.Л. Землянский

**ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ У БОЛЬНЫХ С
КОМОРБИДНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
НА ФОНЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО
СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА**

**Ю.В. Сидоренко, Л.Н. Иванова, Е.А. Холина, Е.В. Пилиева,
И.С. Ковалева, В.Б. Ковалев**

ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Актуальность проблемы полиморбидности терапевтических больных во всем мире обусловлена тенденцией к постарению населения, увеличением случаев хронизации заболеваний, повышением влияния повреждающих факторов окружающей среды, что привлекает внимание к этой не только медицинской, а и социальной проблеме [3,13,14]. Несмотря на развитие современной медицинской науки, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из распространенных патологий внутренних органов. По официальной статистике в структуре смертности от всех болезней системы кровообращения ИБС занимает первое место [5]. Популяционные российские и европейские исследования демонстрируют высокие показатели распространенности ХОБЛ: 10% среди лиц старше 40 лет и резкий рост распространенности (до 20%) среди лиц старше 70 лет [1,2]. Доступные данные о распространенности и заболеваемости посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) основываются в основном на результатах крупномасштабных эпидемиологических исследований, проведенных в США и Австралии. Частота развития ПТСР составляет 10-15% среди лиц, подвергшихся воздействию травматических событий [4,6,8,12].

На сегодня доказано, что основной причиной развития ИБС является атеросклероз. В последние годы определяющее значение приобрела воспалительная теория атерогенеза [7,10,11]. Однако роль атерогенеза в патогенезе кардиоваскулярной патологии изучалась у больных с изолированной ИБС, при которой структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки являются основой патогенеза ишемических расстройств в сердечной мышце, в то же

время у больных с коморбидной патологией количество таких исследований ограничено.

Учитывая вышеизложенное, **целью** исследования стало изучение липидного спектра крови и определение его роли в диагностике сочетанной кардиореспираторной патологии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 312 больных ИБС, которые проходили лечение на клинических базах кафедры пропедевтики внутренней медицины ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (252 мужчины - 80,8%; 60 женщин - 19,2%), средний возраст которых составлял $54,81 \pm 3,17$ лет. У 225 пациентов ИБС протекала в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР (I группа). Среди больных I группы было 189 (84%) мужчин и 36 (16%) женщин, средний возраст которых составил $56,85 \pm 2,25$ лет. II группу составили 87 пациентов (63 мужчины - 72,4%; 24 женщины - 27,6%), у которых ИБС носила изолированный характер (средний возраст - $53,54 \pm 2,18$ лет). Диагноз ИБС (стабильная стенокардия I-III ФК) верифицировали на основании рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов (2015) [15]. Диагноз посттравматического стрессового расстройства (ПТСР, тревожный тип) согласно МКБ 10 (F43.1) устанавливался врачом консультантом (невролог и/или психотерапевт) [6]. Состояние липидного обмена изучали по уровню в крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Липиды исследовались на автоанализаторе «Corona» (LKB, Швеция) с использованием ферментативных наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия) колориметрическим методом. Фенотип дислипидемии устанавливали по классификации Fredrickson D.S. с дополнениями [10]. Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007 (Microsoft Exel) и Statistica 6.0). Для проверки статистических гипотез применяли параметрические и непараметрические методы.

Полученные результаты и их обсуждение

По данным анализа липидограммы сыворотки крови у больных ИБС установлено отличие практически всех показателей в группах

исследования, что находило объяснение в дальнейших результатах исследования (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели липидного спектра крови у обследованных больных

Показатели	Норма (n=35)	I группа (n=225)	II группа (n=87)	P ₂
ОХС, ммоль/л	4,55±0,18	6,24±0,22***	5,34±0,19**	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,48±0,09	2,4±0,05***	2,21±0,08***	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,66±0,16	4,33±0,15***	3,32±0,23***	<0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,67±0,05	1,1±0,04***	0,96±0,03***	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,24	0,81±0,04***	0,98±0,07***	<0,05
КА	2,72±0,17	6,7±0,21***	4,45±0,35***	<0,001

Примечание - В столбце Р - достоверность межгрупповой разницы; * - достоверность отличия с контролем при P<0,05, ** - при P<0,01; *** - при P<0,001.

Так, показатели ОХС у больных ИБС при сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСТР были выше по сравнению с нормой в 1,37 раза (6,24±0,22 ммоль/л; P<0,001) и со II группой - в 1,17 раза (P<0,05). У больных с изолированной ИБС средний показатель уровня ОХС был выше нормы в 1,16 раза (5,34±0,19 ммоль/л; P<0,01).

Индивидуальный анализ показал, что у больных I группы повышение уровня ОХС было установлено у 187 (83,1%) пациентов, снижение - у 9 (4,0%), показатель в пределах нормы определялся у 29 (12,9%) человек (Рисунок 1).

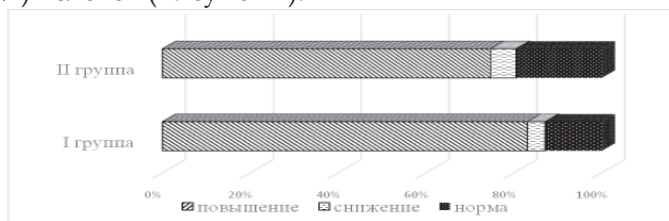


Рисунок 1. Распределение обследованных больных по уровню ОХС.

У 65 (74,7%) пациентов II группы концентрация ОХС была выше нормы, у 17 (19,5%) - в пределах нормы, у 5 (5,8%) - сниженной. Межгрупповая разница носила характер тенденции (P>0,05).

У всех пациентов с ИБС определено повышение уровня ХС ЛПНП, причем самые высокие уровни установлены в I группе. Так,

средний уровень ЛПНП у больных с сочетанной патологией составил $4,33 \pm 0,15$ ммоль/л и был в 1,3 раза выше по сравнению с изолированной ИБС ($P < 0,05$) и в 1,63 раза по сравнению с нормой ($P < 0,001$). Концентрация ЛПНП у пациентов II группы была выше нормы в среднем в 1,25 раза ($3,32 \pm 0,23$ ммоль/л; $P < 0,001$) (Рисунок 2).

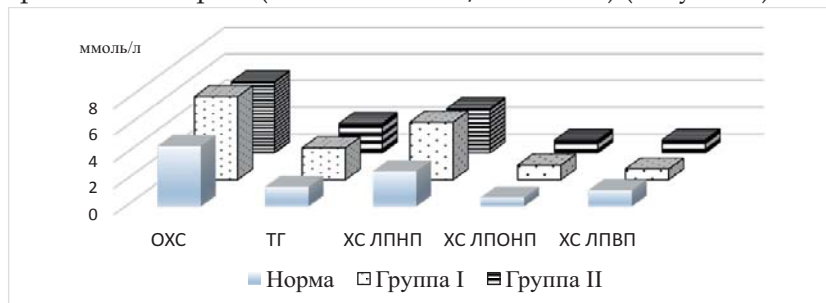


Рисунок 2. Влияние коморбидности на показатели липидограммы у больных ИБС.

Определению ХС ЛПНП мы придавали особое значение, поскольку чрезмерное повышение уровня окисленных ЛПНП считается одним из важнейших факторов риска атеросклероза. Известно также, что повышение ЛПНП приводит к значительному снижению релаксирующих факторов, в частности NO, стимулирует синтез ряда вазоконстрикторов, таких как ЭТ-1, который является индуктором апоптоза эндотелиоцитов.

Аналогичные изменения были установлены при определении уровня ХС ЛПОНП. Самые высокие уровни ХС ЛПОНП ($1,1 \pm 0,04$ ммоль/л) выявлены в группе с сочетанным течением ИБС и ХОБЛ на фоне ПТСР. Средние значения показателя ХС ЛПОНП у больных I группы были в 1,15 раза выше по сравнению со II группой ($P < 0,05$) и в 1,64 раза - с нормой ($P < 0,001$). Высокий уровень ХС ЛПОНП установлен у 191 (84,9%) пациента I группы и только у 68 (78,2%) II группы ($P > 0,05$).

Концентрация ХС ЛПВП у больных I группы составляла ($0,8 \pm 0,04$ ммоль/л) и была меньше по сравнению с нормой в 1,51 раза ($P < 0,001$); у больных II группы - в среднем в 1,24 раза ($0,98 \pm 0,07$ ммоль/л; $P < 0,001$), однако в 1,2 раза выше, чем у больных с коморбидностью ($P < 0,05$).

Итак, проведенные исследования липидного спектра крови у больных с сочетанной кардиореспираторной патологией на фоне

ПТССР выявили повышение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и снижение уровня ХС ЛПВП.

Триглицеридемия диагностирована у 163 (72,4%) пациентов I группы и у 49 (56,3%) больных II группы. Высокий средний уровень ТГ ($2,4 \pm 0,05$ ммоль/л), который превышал норму в 1,63 раза ($P < 0,001$), установлен у пациентов I группы. При изолированной ИБС содержание ТГ в среднем было выше нормы в 1,49 раза ($P < 0,001$), составляя $2,21 \pm 0,082$ ммоль/л. Межгрупповая разница составила 1,1 раза ($P < 0,05$).

Наличие высоких уровней ТГ у больных ИБС указывает на атерогенность крови, подтверждением чему стало определение параметров КА, который у всех пациентов был выше нормы. Повышение КА у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТССР было максимальным: кратность различий с нормой составила 2,46 раза ($2,72 \pm 0,17$; $P < 0,001$), с коэффициентом II группы – 1,51 раза ($P < 0,001$). Повышение КА у больных с изолированной ИБС не было столь выраженным ($4,45 \pm 0,35$; $P < 0,001$) (Рисунок 3).

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных обеих групп была обнаружена дислипидемия на фоне гиперхолестеринемии, что привело к росту индекса атерогенности (повышение ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижение ХС ЛПВП), при этом наиболее выраженными сдвиги липидного профиля были в группе с сочетанной кардиореспираторной патологией на фоне ПТССР. Таким образом, имеющиеся результаты исследования убедительно доказывают высокую атерогенность крови у больных ИБС при сочетании с ХОБЛ на фоне ПТССР.

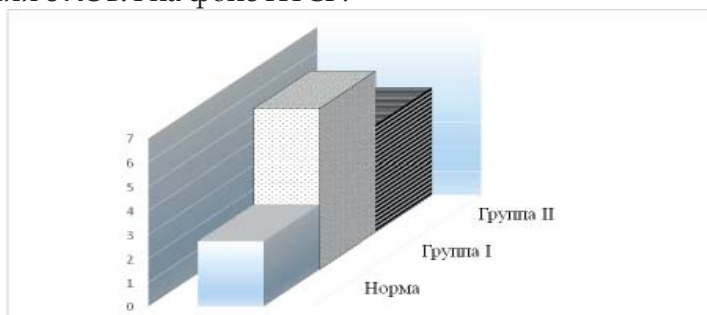


Рисунок 3. Влияние коморбидности на КА у больных с ИБС.

Преобладающими типами нарушений липидного обмена были дислипидемии IIa и IIb по классификации D. Fredrickson, реже встречалась дислипидемия IV типа (Таблица 2).

Частота типов дислипидемии у больных (классификация D. Fredrickson) (абс., %)

Тип дислипидемии	I группа (n=225)	II группа (n=87)
II а абс., %	131 58,2	43 49,4
II б абс., %	74 32,9	38 43,6
IV абс., %	20 8,9	6 7,0

Следует отметить, что не выявлено влияние коморбидности на частоту различных типов дислипидемии: достоверной разницы по частоте типов дислипидемии у больных I и II групп не отмечено ($P > 0,05$).

Установлены корреляционные связи между показателями липидного обмена и индикаторами воспалительной реакции ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, КА с одной стороны, и уровнями СРБ и ФНО- α с другой ($r = +0,32$ и $r = +0,21$; $r = -0,31$ и $r = -0,32$; $r = +0,39$ и $r = +0,36$; $P < 0,05$).

Выводы

1. У больных обеих групп была обнаружена дислипидемия на фоне гиперхолестеринемии, что привело к росту коэффициента атерогенности (повышение ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижение ХС ЛПВП), при этом наиболее выраженными сдвиги липидного профиля были в группе с сочетанной кардиореспираторной патологией на фоне ПТСР, что свидетельствует о высокой атерогенности крови.

2. В дальнейшем планируется изучить динамику показателей липидограммы под влиянием различных видов терапии.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5-19.
2. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В.А. Метельская, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [Арутюнов, Г.П. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких криминальные партнеры / Г.П. Арутюнов // Consilium Medicum. – 2011. – Экстравыпуск. – С. 17-19.

3. Бобров, А.Е. Проблема психосоматических соотношений и некоторые методологические вопросы психопатологии / А.Е. Бобров // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 1. – С. 98-103.
4. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – № 89(1). – С. 5-13.
5. Волошин, В.М. Посттравматическое стрессовое расстройство (феноменология, клиника, систематика, динамика и современные подходы к психофармакотерапии) / В.М. Волошин. – М.: Анахарсис, 2005. – 200 с.
6. Готто, А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Готто // РМЖ. – 2006. – № 3. – С. 14-18.
7. Иванова, Л.Н. Влияние посттравматического стрессового расстройства на клиническое течение ишемической болезни сердца в послевоенный период / Л.Н. Иванова, Ю.В. Сидоренко, Е.А. Луговсков // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Система медицинского обеспечения в локальных войнах». Материалы конгресса, Ростов-на-Дону, 14-15 апреля 2016 г. – Ростов-на-Дону, 2016. – С.82-83.
8. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 533 с.
9. Мітченко О.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. – Київ: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
10. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease / A. Anogeianaki, D. Angelucci, E. Cianchetti [et al.] // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2011. – Vol. 24 (4). – P. 817-825.
11. Breslau, N. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community / N.Breslau, R.C.Kessler, H.D.Chilcoat // Arch. Gen. Psychiatry. – 1998. – Vol. 55. – P. 626–632.
12. Campbell-Scherer, D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // Evid. Based Med. – 2010. – Vol. 15 (6). – P. 165–166.
13. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review / H. Müllerova, A. Agusti, S. Erqou [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144(4). – P. 1163–1178.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. – Режим доступа: www.goldcopd.org/.

Резюме

Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Холина Е.А., Ковалева И.С., Ковалев В.Б., Пилюева Е.В., Сысойкина Т.В. Липидный спектр крови у больных с коморбидной ишемической болезнью сердца на фоне посттравматического стрессового расстройства.

В работе приведены данные исследования Липидного спектра крови 312

больных ишемической болезнью сердца (ИБС), 225 из которых имели сочетанную хроническую обструктивную болезнь легких на фоне посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и составили I группу. У больных обеих групп была обнаружена дислипидемия на фоне гиперхолестеринемии, что привело к росту коэффициента атерогенности (повышение ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижение ХС ЛПВП), при этом наиболее выраженными сдвиги липидного профиля были в группе с сочетанной кардиореспираторной патологией на фоне ПТСР, что свидетельствует о высокой атерогенности крови. В дальнейшем планируется изучить динамику показателей липидограммы под влиянием различных видов терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, посттравматическое стрессовое расстройство, клиника, патогенез, липиды.

Summary

Sydorenko Yu.V., Ivanova L.N., Kholina E.A., Kovaleva I.S., Kovalev V.B., Pilieva E.V., Sysoykina T.V. *Lipid spectrum of blood in patients with comorbid ischemic heart disease on the background of post-traumatic stress disorder.*

The study presents data examinations of 312 patients with ischemic heart disease (IHD), 225 of which had a combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the background of post-traumatic stress disorder (PTSD) and made up group I. In patients of both groups, dyslipidemia was found against the background of hypercholesterolemia, which led to an increase in the atherogenic coefficient (increased total cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, decreased HDL cholesterol). The most pronounced changes in the lipid profile were in the group with combined cardiorespiratory pathology against the background of PTSD, which indicates a high atherogenicity of the blood. In the future, it is planned to study the dynamics of lipid profile indicators under the influence of various types of therapy.

Key words: ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, post-traumatic stress disorder, pathogenesis, cholesterol.

Рецензент: д.мед.н., профессор Ю.Н. Колчин

**АКТУАЛЬНЫЕ
ВОПРОСЫ ПЕДАГОГИКИ
В МЕДИЦИНЕ**

КОЛЛЕКТИВНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАК ОСНОВА ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ ИНОСТРАННОМУ ЯЗЫКУ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

А.А. Агаркова, В.Я. Коноводова
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Одной из основных задач совершенствования современной системы образования является повышение уровня как общего образования, так и улучшение качества образования профессионального. Особое значение приобретает коммуникативная компетентность специалиста, включающая как компетенцию собственно коммуникативную профессиональную на родном языке, так и способность специалиста к полноценной профессиональной коммуникации на языке/языках иностранных.

Важность не только изучения, но и реального усвоения и приобретения навыков коммуникации как минимум на одном из общепринятых языков международного общения обусловлена реалиями современного мира. Как бы мы не оценивали существующие процессы глобализации, нельзя пренебрегать ими. В современном мире человечество уже едино, и вызовы, с которыми оно сталкивается, требуют хорошо скоординированных ответных действий. Для медиков всего мира таким вызовом последних месяцев является пандемия COVID-19, и только международное сотрудничество, медицинская помощь особо пострадавшим странам и кооперация в разработке методов лечения, лекарств, вакцин, может предотвратить дальнейшее усугубление ситуации.

Таким образом, еще раз подтверждается важность качественно формирования коммуникативных навыков будущих специалистов и значимость курса иностранного языка в медицинском вузе.

В настоящее время разработанные в соответствии с федеральным образовательным стандартом [16] программы и календарно-тематические планы недостаточно полно отражают вопросы организации обучения иностранным языкам в медицинском вузе. Такие недостатки можно вычленить как в области стратегии изучения иностранного языка, так и в предлагаемых методиках.

В нашей работе мы концентрируем внимание на следующих:

1.различный начальный уровень владения иностранным языком у студентов медицинского вуза и, как следствие, недостаточный учет такового при выборе методик и технологий преподавания;

2.низкий уровень мотивации студентов в изучении иностранного языка. [3]

В государственных стандартах предусмотрены требования к результатам усвоения иностранного языка, среди которых умение читать и переводить тексты профессиональной направленности со словарем, умение составлять аннотацию к тексту, умение общаться на профессиональные темы. В большей или меньшей степени эти требования выполняются в практическом образовании.

Однако студенты в большинстве своем сталкиваются с серьезными затруднениями в общении с носителями языка как на профессиональные темы, так темы общего характера; в изложении собственных мыслей при выходе за весьма ограниченный круг усвоенных профессиональных тем, особенно связанных в медицине с современными перспективными направлениями, терминология которых только устанавливается, и с устоявшимися культурными и бюрократическими особенностями отдельных стран (например, весьма велики затруднения при переводе принятых названий организаций, профильных министерств, комиссий и т.п.). Так возникают существенные коммуникативные затруднения в профессиональном общении при изложении своих взглядов на иностранном языке. Испытываемые затруднения берут свое начало из учебной деятельности, формируют отрицательное отношение студентов к предмету, неуверенность, отрицательную мотивацию.

Таким образом, на первое место мы выдвигаем проблему формирования мотивации к изучению иностранных языков, исходя из мнения как основателей педагогики (Я.А. Коменский, Д. Локк, Ж.-Ж. Руссо), так и классиков педагогики и психологии (например, А.Н. Леонтьев). Как теоретические исследования, так и практический опыт подтверждают необходимость формирования интереса к учебной деятельности в целом, и мотивации к изучению иностранных языков. Сформированная мотивация к учебной деятельности выступает как обязательное условие личностного роста, профессионального становления и самосовершенствования студента.

Успешность профессиональной подготовки студента и развития личности учащегося напрямую зависит от содержания и организа-

ции педагогических условий учебной деятельности. Эта деятельность должна быть организована педагогически и психологически так, чтобы постоянно вызывать и поддерживать мотивацию, управлять ею, обеспечивать успешность студента и положительную активность личности в учебном процессе.

Познавательная активность учащихся в учебном процессе рассматривается в работах К.Д. Ушинского, А.К. Марковой, М.И. Лисиной и др.; активизация познавательной деятельности интересовала мудрецов, философов и педагогов, среди современных ученых можно вспомнить такие имена: А.М. Матюшкин, М.Н. Скаткин, Т.И. Шамова, Г.И. Щукина и др.

Вопросы изучения познавательной активности студентов являются предметом диссертационных исследований, рассматриваются в научных работах, но все равно остаются проблемой в практической работе каждого отдельного преподавателя. Во многом проблемы повышения уровня мотивации и усиления познавательной активности студентов является предметом исследования для каждого преподавателя в каждой отдельной академической группе, учитывая особенности данного коллектива.

Ведь зачастую, несмотря на все прилагаемые усилия, используемые самые современные и перспективные методики и технологии, результаты курса иностранного языка в неязыковом (в частности, медицинском) вузе не слишком впечатляющи. «Погружение студентов в иноязычный контекст будущей профессиональной деятельности нередко приводит, во-первых, к потере интереса у студентов с низким уровнем языковой подготовки к изучению иностранного языка; во-вторых, к снижению мотивации к изучению иностранного языка у студентов, не планирующих связывать свою будущую профессиональную деятельность с иностранным языком» [12, с. 12-13].

В педагогике высшей школы традиционно предлагается использовать новые методы, методики и технологии в процессе обучения для формирования положительной мотивации к изучению иностранного языка и для обучения иностранным языкам. Так, в настоящее время предлагаются методы: аудиолингвальный, метод «Silent Way», метод суггестопедии, методы с использованием интернет-ресурсов (хотлист, мультимедиа скрэпбук, трежа хант, сабджект сэмпла, веб-квест) и многие другие [5].

Так, исходя из опыта собственной практической деятельности, каждый преподаватель в зависимости от определенных задач и

индивидуальных особенностей академической группы студентов, применяет комплекс методик и отдельные приемы различных методов. Единственным общим условием для выбора тактики обучения является учет принципов формирования воспитательных отношений и принципов дидактики, сформулированных в современной педагогике, особенно выделяя принцип активности обучаемых и принцип политехнизма.

Однако отнюдь не стоит как пренебрегать классическим аудиолингвальным методом, так и чересчур увлекаться современными и высокотехнологичными. Кроме того следует учитывать особенности преподавания иностранного (английского) языка в медицинском вузе, и использовать техники и технологии разнообразных методов. Например, значительно увеличивается время говорения студентов и значительно уменьшается время говорения преподавателя («Silent Way» К. Гатеньо) [21-24], используются разнообразные методики и техники, направленные на «усвоение очень большого количества информационных единиц; умение использовать информационный запас в профессиональном общении; умение переносить усвоенные информационные единицы в другие ситуации; создание чрезвычайно мощной мотивации обучения; снятие психологических барьеров и формирование комфортной эмоциональной обстановки» [4].

Таким образом, преподаватели применяют активные методы обучения, стимулируют познавательную деятельность и мотивацию учащихся к изучению иностранного языка.

В то же время мы считаем принцип коллективного взаимодействия неотъемлемой частью общей методической системы в обучении студентов иностранному языку в высшей школе. Коллективное взаимодействие в учебном процессе предусматривает активное и интенсивное общение обучающихся друг с другом, с преподавателем, обмен между ними учебной информацией, что способствует совершенствованию их умений и навыков. Коллективное взаимодействие разных направлений (преподаватель-студент, преподаватель-группа, студент-студент, студент-группа, микрогруппа-микрогруппа и т.д.) формирует единый коллектив в академической группе, улучшает эмоциональный климат и оздоравливает психоэмоциональную атмосферу занятия, учит уважению к другим, прививает навык принятия помощи и умение попросить ее.

В коллективном взаимодействии формируются и тренируются коммуникативные, познавательные, психо-эмоциональные компетенции, отрабатываются навыки ведения диалога и полилога, аргументированного спора. В результате правильного выбора и мастерского применения разнообразных педагогических методов, приемов достигаются цели и задачи как изучения отдельного предмета, так и общеобразовательные и реализуется возможность личностного роста. Строгий отбор материала, качественные учебные задания позволяют при изучении курса иностранного языка расширить связи с другими предметами, интенсифицировать междисциплинарную коммуникацию, повысить уровень общей эрудированности, способствовать нравственному воспитанию, обеспечивать подготовку к восприятию деонтологии и норм нравственности для врача и т.д.

Общение преподавателя со студентами, его руководящая, организующая и направляющая роль является основным социально-психологическим условием успешности процесса обучения. Оно обуславливает социальную и личностную мотивацию учебной деятельности, эффективность формирования познавательных действий и приемов общения на иностранном языке, способствует воспитанию и самовоспитанию. Совместные действия, организуемые преподавателем, формируют коммуникативные компетенции в различных ситуациях и в ситуациях выполнения студентами различных социальных ролей, и, в свою очередь, их же регулирующие межличностные отношения в системах «преподаватель-студент», «студент-группа», «студент-студент» и т.д., являются также средством повышения продуктивности учебного процесса.

В условиях активного учебно-познавательного межличностного, а также коллективного общения появляется возможность формировать необходимые познавательные и исполнительные коммуникативные действия и операции не в узко структурных связях, а обобщенно, в контексте социальной функции осваиваемой речевой деятельности. Процесс обучения иноязычному речевому общению – двусторонний процесс, в котором формируются основные речевые умения и навыки рецепции и репродукции. Когнитивные свойства обучающегося, его заинтересованность, активность, креативность и желание познания являются основополагающими условиями успешности обучения.

Типы, формы и способы взаимодействия, используемые в учебном процессе – весьма разнообразны, и их задача состоит в допо-

лении друг друга, в придании учебной деятельности коллективного характера. Типы взаимодействия включают все виды речевой деятельности – чтение, говорение, аудирование, письмо. При этом чтению отводится главная роль, поскольку текстовый учебный материал имеет профориентационную направленность (фармация, стоматология, педиатрия, общая медицина и т.д.). Чтение обеспечивает понимание смысловой информации, представленной в письменных (печатных) источниках. Словарный запас текстового источника из рецептивного (в процессе обучения) должен использоваться в качестве репродуктивного, что является необходимым условием для осуществления коллективного и/или же личностного взаимодействия.

Формы взаимодействия могут быть устные, письменные – информативного, описательного, сжатого или же развернутого характера. Способы взаимодействия, являясь основой процесса коммуникации, сочетают в себе речевую ситуацию, монолог, диалог, полилог; внутреннее и внешнее оформление высказываний; степень активности речевого механизма; целевую и мотивированную направленность говорения. Важным также является темп речи и его эмоциональная окрашенность.

Несомненным условием нормативной речевой деятельности является культура речи, этические нормы и принципы поведенческих реакций участников общения. И в этом важную роль играет, прежде всего, преподаватель. Для создания благоприятного психологического климата на занятиях необходимо постоянно благожелательное отношение преподавателя к студентам. Важную мотивирующую функцию выполняет всемерное поощрение даже не очень значительных успехов студентов. На неудачах студентов нужно стараться особо не акцентировать внимание, чтобы не вызвать разочарования, неверия в свои силы. Необходимо подчеркивать общий прогресс группы, так же, как и отдельно каждого студента. В аудитории важно создать ненапряженную атмосферу речевого общения, вызывать желание творческой активности студентов апеллируя к тематическому текстовому материалу профессиональной направленности (желательно – увязывая его с реалиями сегодняшнего дня), также как и к интересам и личностным свойствам студента. Творческая же активность всегда способствует снятию психологического напряжения и разрушению различных речевых барьеров (боязнь ошибок, неумение сформулировать точность высказывания и т.д.).

Для достижения учебных, развивающих и воспитательных целей и задач в курсе иностранного языка преподаватель сегодня формирует логику изучения предмета и komponует необходимые методики и техники, выбирая из обилия современных методов обучения. Так, исходя из принципа коллективного взаимодействия, образуются различные формы группового взаимодействия, которые, дополняя друг друга, обеспечивают активную вовлеченность учащихся в процесс обмена информацией, что придает учебной деятельности коллективный характер [19].

В нашей практике хорошо зарекомендовали себя некоторые приемы и методики технологии коллективного взаимодействия (разработана А.Г. Ривиным и его последователями В.В. Архиповой, В.К. Дьяченко, А.С. Соколовым и др.), применяемые с целью развития самостоятельности и коммуникативных навыков, обеспечения активности личности в учебном процессе и повышение уровня мотивации [15].

Иначе эту технологию называют организованный диалог, сочетательный диалог, талгенизм (от слов таланты и гении), коллективное взаимообучение (КВО), коллективный способ обучения (КСО), работа обучающихся в парах сменного состава. Эта технология требует наличия развитых общеучебных умений и навыков обучающихся и умений работать в парах сменного состава. Технология коллективного взаимообучения применяется в школьной и послешкольной практике обучения для изучения нового материала и обобщения, систематизации, углубления знаний.

В.К. Дьяченко предлагает следующие четыре формы обучения:

1. индивидуальная форма: учащийся работает самостоятельно по заданию, руководство осуществляет педагог посредством инструкций;
2. парная форма или смена ролей: «учитель-ученик», «ученик-учитель» (один объясняет материал, а другой слушает или совместно работают над одним материалом, но каждый выполняет свою часть работы);
3. групповая форма или смена ролей: «учитель-ученики», (один объясняет материал, а остальные слушают и задают вопросы), сюда же автор относит и фронтальную форму;
4. коллективная форма: «половина учеников говорит, а половина слушает», работа в парах сменного состава по принципу игры «Ручеек» [14].

В курсе иностранного (английского) языка, при изучении темы «Blood» («Кровь») на лечебном факультете первого курса используется организованное и направленное коллективное взаимодействие в структуре практического занятия. Применяются следующие этапы из технологии коллективного взаимообучения:

1.преподаватель отбирает материал с учетом разного уровня довузовской подготовки студентов по английскому языку, материал представлен в виде основного программного текста среднего уровня сложности «Blood» и нескольких вспомогательных текстов от низкого до высокого уровня сложности «Leucocytes», «Erythrocytes», «Blood Groups and Blood Transfusion» и т.д.;

2.каждый студент получает для проработки свой текст с учетом необходимого для него уровня сложности, читает, готовит свое сообщение для коллег: выписывает слова с транскрипцией, интонирует текст, составляет конспект или опорные записи, предлагает вопросы, ищет способ объяснить доступно и доходчиво новую информацию и т.д.;

3.каждый студент включается в парную работу по форме «учитель-ученик», поясняет свою часть текста для другого учащегося или работает над восприятием и пониманием новой темы, происходит проработка новой темы на базе предложенных текстов;

4.смена партнера для обучения, подготовка общего доклада для микрогруппы или для академической группы в целом.

Предлагается использовать парную работу разных видов (статичная, динамическая, вариационная пара), широко использовать микрогруппы и фронтальную работу. При работе в парах, микрогруппах и группах целесообразно зачастую использование аудио- и видеоматериалов; задействовать самостоятельный поиск материала (как содержательного, так и лингвистического) в справочной литературе, словарях и на интернет-ресурсах; проводить самостоятельные работы разных типов, в том числе тестовые и творческие, направленные именно на взаимодействие внутри пары или группы; анализ, чтение и работу над переводом и подготовкой резюме для оригинальных научных статей; проведение ролевых игр в форме «врач-пациент», «врач-врач» и т.д.

Немаловажным является обеспечение активности участия в коллективных формах работы всех студентов в группе. Особой вниманья и чуткости требует работа со студентами, имеющими низкий уровень довузовской подготовки по иностранному языку. Весьма перспек-

тивна как работа в парах студентов одинаковых по уровню подготовки, так и в парах «сильный-слабый». Во время фронтальной работы преподаватель должен уметь ненавязчиво активизировать более слабых студентов, например, при помощи наводящих вопросов, речевых клише, ключевых слов и т.д. Во время работы в парах каждый студент сам становится на место преподавателя, развивая коммуникативные навыки, и на практике познавая основы управления в группе.

Таким образом, коллективное взаимообучение позволяет каждому студенту достичь определенного уровня и формирует единый коллектив в академической группе, улучшает эмоциональный климат и оздоравливает психо-эмоциональную атмосферу занятия, учит уважению к другим, прививает навык принятия помощи и умение попросить ее, способствует формированию и развитию личности.

Кроме всего прочего при такой организации расширяется связь с другими предметами; междисциплинарная коммуникация повышает уровень общей эрудированности, формирует базу для изучения профильных предметов, предполагает пропедевтическую работу над, например, изучением деонтологии и норм нравственности для врача, способствует нравственному воспитанию личности. Кроме того, в такой системе особое значение приобретает латинский язык, который студенты изучают на первом курсе. Значительная роль латинского языка в формировании медицинской терминологии неоспорима, однако при изучении английского языка мы обращаем особое внимание на происхождение английских медицинских терминов, находим истоки большинства в латинском языке, акцентируем внимание на особенностях их произношения.

При всех достоинствах этого метода применение только одной технологии коллективного взаимообучения мы не считаем оправданным, мы полагаем, что преподавание – это в первую очередь искусство выбора оптимальной методики и технологии, и каждая из них имеет свои преимущества. Именно индивидуальность как преподавателя, так и учащихся, должна обуславливать выбор оптимальной методики, позволяющей достичь успешности в развитии личности.

Таким образом, коллективное взаимодействие студентов – это их интенсивное и активное участие в речевом взаимодействии; обмен учебной информацией; расширение их профессиональных знаний; развитие и самореализация личности; формирование их творческих взаимоотношений, что в свою очередь служит условием и средством

повышения качества и эффективности всего учебного процесса. Использование коллективного взаимодействия позволяет:

1. усилить мотивацию посредством повышения активности;
2. использовать сильную разницу между начальным уровнем подготовки студентов по иностранному языку для совершенствования каждого отдельного студента;
3. выполнить программу и обеспечить достаточный уровень подготовки по предмету;
4. расширить связь с другими предметами – междисциплинарная коммуникация повышает уровень общей эрудированности, способствует нравственному воспитанию, помогает подготовиться к восприятию деонтологии и норм нравственности для врача;
5. сформировать единый коллектив в академической группе, улучшить эмоциональный климат и оздоровить эмоциональную атмосферу занятия, научить уважению к другим, привить навык принятия помощи и умение попросить ее.

Учитывая факт коллективного (группового) обучения студентов в вузе, а не индивидуального, принцип коллективного взаимодействия студентов группы говорит сам за себя. Роль преподавателя при этом является главенствующей, направляющей, организующей, управляющей речевыми действиями студентов, также как и их мотивацией и активностью в учебном процессе.

Литература

1. Гребенюк О.С. Теория обучения. Учебник для студентов высших учебных заведений. – М.: Владос-Пресс, 2003. – 384 с. Доступ: https://studme.org/131824/pedagogika/teoriya_obucheniya (дата обращения: 15.05.2020)
2. Дьяченко В.К. Новая дидактика. М.: Нар. образование, 2001. 496 с.
3. Зырянов Н.И., Мартынова Е.Н. Педагогическое обеспечение успешного изучения иностранного языка студентами непрофильного вуза. Доступ: <http://www.emissia.org/offline/2006/1107.htm> (дата обращения: 15.03.2020).
4. Изучаем иностранный язык. Метод Лозанова. Доступ: <http://para.by/articles/text/fizuchem-inostrannyye-yazyki-metod-lozanova> (дата обращения: 18.04.2020).
5. Казначеева С.Н., Бондаренко В.А. Исследование готовности студентов неязыковых направлений использовать сетевые ресурсы при обучении иностранным языкам. Доступ: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-gotovnosti-studentov-neyazykovykh-napravleniy-ispolzovat-setevyye-resursy-pri-obuchении-inostrannym-yazykam> (дата обращения: 18.05.2020)

6. Леонтьев А.Н. Потребности, мотивы и эмоции. М.: МГУ, 1971. 40 с.
7. Лисина М. И. Проблемы онтогенеза общения / Науч.-исслед. ин-т общей и педагогической психологии Акад. пед. наук СССР. – М.: Педагогика, 1986. 144с. Доступ: [http://psychlib.ru/mgppu/lis/lis.htm#\\$p1](http://psychlib.ru/mgppu/lis/lis.htm#$p1) (дата обращения: 15.02.2020)
8. Маркова А.К. Формирование мотивации учения. Кн. для учителя/А. К. Маркова, Т. А. Матис, А. Б. Орлов. – М.: Просвещение, 1990. 192 с.
9. Образовательные технологии в педагогическом взаимодействии: учеб. пособие для вузов/ Коротаяева Е.В. – 2-е изд., пер. и доп. – М.: Издательство Юрайт, 2019. 181 с.
10. Проблемные ситуации в мышлении и обучении / А.М. Матюшкин – Москва: Педагогика, 1972. 168 с.
11. Психология мышления: мышление как разрешение проблем. ситуаций : учеб. пособие : [для вузов по направлениям и специальностям психологии]. Кн. дом «Ун-т», 2009. 189 с.
12. Симонова Ж.Г. Формирование познавательной активности студентов-культурологов в процессе изучения иностранного языка на основе эпистемического подхода: автореф. дис. канд. пед. наук: 13.00.01. Курск, 2009. 26 с.
13. Скаткин М.Н. Проблемы современной дидактики. М.: Педагогика, 1980. 96 с.
14. Технология коллективного взаимодействия. Доступ:<https://murzim.ru/nauka/pedagogika/26557-tehnologiya-kollektivnogo-vzaimodeystviya.html> (дата обращения: 18.05.2020).
15. Технология коллективного взаимодействия как способ развития самостоятельности и коммуникативных умений обучающихся. Доступ: <https://znanio.ru/mediapag/89> (дата обращения: 18.05.2020).
16. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования. Уровень высшего образования: «Специалитет». Специальность - 31.05.01 – Лечебное дело. – Доступ: <http://fgosvo.ru/news/2/1807> (дата обращения: 18.05.2020)
17. Управление образовательными системами: учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся спец. «Педагогика и психология», «Педагогика» / Т. И. Шамова, Т. М. Давыденко, Г. Н. Шибанова. – 4-е изд., стер. – М. : АсадемиА, 2007. 385 с.
18. Ушинский К. Д. Педагогические сочинения: В 6-ти томах / Сост. Егоров С. Ф. – М.: Педагогика, 1988. – Т. 3.
19. Щукин А.Н. Современные интенсивные методы и технологии обучения иностранным языкам: Учебное пособие. – М.: Филоматис, 2008. 188 с.
20. Щукина Г.И. Проблема познавательного интереса в педагогике / Щукина Г.И. – М.: Педагогика, 2006. 216 с.

21. Gattegno Caleb. *The Silent Way. Teaching Foreign Languages in Schools. The Silent Way. Published on Jun 9, 2011.* Доступ: http://issuu.com/eswi/docs/gattegno_-_teaching_foreign_languages_in_schools_t (дата обращения: 10.05.2020)

22. Poulte M., Wilson R. *Assessing Language Teachers' Professional Skills and Knowledge / edited by. – Cambridge University Press. 2015.*

23. Richards Jack C., Rodgers Theodore S.. *Approaches and Methods in Language Teaching. Cambridge University Press, 2nd edition. 2010.* Доступ: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511667305> (дата обращения: 10.05.2020)

24. *Silent Way Method. Diposkan pada. April 18, oleh triwahyuni903075634 2018.* Доступ: <https://triwahyuni903075634.wordpress.com/2018/04/18/silent-way-method/> (дата обращения 18.05.2020)

Резюме

Агаркова А.А., Коноводова В.Я. Коллективное взаимодействие как основа обучения студентов иностранному языку в медицинском ВУЗе.

Статья рассматривает проблему повышения качества изучения иностранного языка в медицинском вузе. Некоторыми из причин недостаточно высокого уровня владения иностранным языком считают низкий уровень мотивации студентов, и различный уровень довузовской подготовки по иностранному языку. Для повышения его предлагается воздействовать на познавательную активность студентов и использовать на практических занятиях по иностранному (английскому) языку, воплощая принципы гуманизации и политехнизма, индивидуального подхода, комплекс разнообразных методов, методик и технологий, в том числе и коллективное взаимодействие.

Ключевые слова: коллективное взаимодействие, мотивация, познавательная активность, индивидуальные формы обучения, отбор методов, методик и технологий, коммуникативная компетентность, развитие личности.

Summary

Agarkova A.A., Konovodova V.Y. *Collective interaction as the base of foreign languages' study at the medical higher educational establishment*

The article considers the quality improvement of foreign languages' study at the medical higher educational establishments. Some of the reasons of the not sufficiently fluent English (or other foreign language) are supposed to be the low level of the students' motivation and different level of students' pre-university language skills. To increase the level of students' language and speech skills we propose to impact the students' cognitive activity and to use complex of diverse pedagogical methods, techniques and technologies. Among the number of them we pay particular attention to the technique of collective interaction.

Key words: collective interaction, motivation, cognitive activity, individual forms of training, selection of pedagogical methods, techniques and technologies, communicative competence, personal development.

Рецензент: д.мед.н., профессор Л.Н. Иванова

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов

1. К публикации в сборнике принимаются рукописи, содержащие результаты оригинальных биологических, медицинских, фармацевтических исследований, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, научную информацию, рецензии и другие материалы, которые ранее не были опубликованы.

2. Язык публикации - русский, украинский, английский.

3. Статья печатается в формате А4 (поля: левое - 3 см, правое - 1,5 см, верхнее и нижнее - по 2 см) через 1,5 интервала в текстовом редакторе Word for Windows без ручных переносов шрифтом Times New Roman Cyr 14. Обязательно следует указывать почтовый адрес, телефон, желательно адрес электронной почты того, с которым будет вестись переписка.

4. Каждая статья в начале должна нести следующую информацию: индекс УДК, название без использования аббревиатур, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнялась работа.

5. Текст оригинальных исследований имеет следующие разделы: введение, цель, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение, выводы. Указывается (при наличии) связь работы с научными планами, программы, темами.

7. В конце публикуются резюме и ключевые слова (3-5 слов или словосочетаний) на двух языках (русском и английском). Каждое резюме должно иметь объем до 200 слов и содержать фамилии авторов, название работы, освещать цель исследования, методы, результаты и выводы.

8. Материал может иллюстрироваться таблицами (желательно не массивные), рисунками, диаграммами, микрофото и др. Иллюстрации приводятся после их первого упоминания.

9. Выводы имеют перспективы дальнейших исследований.

10. Список литературы оригинальных работ должен быть объемом 10-20 источников (не менее 2-х латиницей), обзоров, лекций - 40 источников. Расположение источников - по алфавиту или по упоминания в тексте. Ссылка на библиографические источники в тексте даются в квадратных скобках. Сначала приводятся работы на украинском и русском языках, затем - иностранными в оригинальной транскрипции. Оформление перечня литературы проводится в соответствии с требованиями Государственного стандарта 2006 года.

11. Сведения о авторах (приводятся на русском и английском языках):

- Фамилия, имя, отчество автора (авторов) полностью,
- Место работы каждого автора,
- контактная информация (e-mail) для каждого автора.

«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов. - Луганск, 2020. - Выпуск 1 (163). - 164 с.

Адрес редакции: ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г, г. Луганск, 91045.

Editorial address: SAINT LUKA LSMU, 50-let Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045

Сайт издания: [http:// ecoproblemlug.ucoz.ua/](http://ecoproblemlug.ucoz.ua/)

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая

Контактный телефон: 072-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

доктор мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: siderman1978@mail.ru

Подписано к печати 27.02.2021 г.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Book Antiqua.

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 17,6.

Тираж 100 экз. Заказ 33

Цена договорная.