

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 3 (159)**

**Луганск  
2020**

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

**Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол № 6 от 25.06.2020).**

**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», 2020

## **PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY**

### **Volume 159, № 3**

**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 № 6 from 25.06.2020).**

**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, 2020

## 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

*Введение*..... 6

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

*Зинченко Е.В.* Действие внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток после нанесения дефекта в большеберцовых костях на гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща плечевой кости белых крыс..... 8

*Лузин В.И., Луговсков Д.А.* Особенности ультраструктуры биоминералов костного вещества и резца нижней челюсти крыс после воздействия паров толуола и его коррекции (экспериментальная стоматология)..... 19

*Ромашко А.А.* Органометрические показатели гипопфиза крыс при комбинированном воздействии гидрокортизона и золедроната... 29

*Фомина К.А., Стадник К.В.* Структурные преобразования надпочечных желез крыс при воздействии на их организм гидрокортизона..... 35

### ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

*Азаб Х.А., Торба А. В., Рябцева О. Д., Родович В. В.* Значение эластографии в реальном времени в диагностике рака простаты.... 42

*Благодаренко Е.А.* Оксид азота участвует в регуляции апоптоза под влиянием лей-энкефалина..... 50

*Землянский И.Л.* Ультразвуковая диагностика легких у пациентов с Covid-19. Абстракции и реальность..... 56

*Зенина Л.В., Бибик В.В., Ковалев В.Б., Зенин Н.Ф., Ковалева И С., Гуляева Е.Р., Сухоплюева Н.И., Покрышка И.И., Литви-*

---

*Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*

<i>нова О.Н. Мультиморбидность у больных ревматоидным артритом в Луганской Народной Республике.....</i>	67
<b>Ковалёва И.С., Бибик В.В., Ковалёв В.Б., Зенина Л.В., Гуляева Е.Р.</b> <i>Динамика нозологической структуры дерматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста за 2013 и 2019 год.....</i>	75
<b>Колтунова А. М., Зайченко В. Ю. , Липатникова А. С.</b> <i>Дефицит витамина Д в организме взрослого на фоне сердечно-сосудистой патологии.....</i>	81
<b>Мухин И.В., Ляшенко Е.Г., Кошелева Е.Н.</b> <i>Динамика клинико-лабораторных проявлений хронической обструктивной болезни легких пылевой этиологии на фоне разных терапевтических режимов....</i>	86
<b>Приземина И.Н., Березкина И.А., Козикова О.А., Знагован С.Ю.</b> <i>Применение статистических методов для анализа и прогнозирования заболеваемости болезнями органов пищеварения у детского населения г. Луганска .....</i>	95
<b>Разуваева И.С., Заец А.Н., Липатникова А.С.</b> <i>Кальян и студенты: за и против!.....</i>	102
<b>Ребров Б.А., Комарова Е.Б.</b> <i>Особенности лечения острого цистита у беременных (лекция).....</i>	110
<b>Саламех К.А., Петизина О.Н., Соцкая Я.А.</b> <i>Оценка иммунологических показателей у больных острым тонзиллофарингитом на фоне хронический обструктивной болезни легких.....</i>	117
<b>Холина Е.А.</b> <i>Состояние антиоксидантной защитной системы миокарда в условиях активации ее ферментов.....</i>	124
<b>Шатохина Я.П., Соцкая Я.А.</b> <i>Эндоскопическая интрагастральная экспресс-РН-метрия у иностранных студентов с хроническим гастродуоденитом на фоне хронического некалькулезного холецистита.....</i>	129

**В В Е Д Е Н И Е**

Выпуск 3 (159) сборника за 2020 год содержит научные статьи сотрудников Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», ГОУ 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**

**ДЕЙСТВИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЭПИФИЗАРНОГО ХРЯЩА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ БЕЛЫХ КРЫС****Е.В. Зинченко***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Скелет является метаболически активным и постоянно обновляется, данные процессы регулируются местными и системными факторами. Повреждение даже одной из костей скелета может повлиять на костную систему в целом [1]. В предыдущих наших работах установлено, что нанесение дефекта в проксимальных отделах большеберцовых костей сопровождается нарушением роста, дисбалансом химического состава костей, отдаленных от места перелома, а также снижением их прочностных характеристик. [2,3,4] Медицина, за последнее время получила большое количество научных сведений о физиологической и репаративной регенерации костной ткани [5,6]. Пристальное внимание специалистов всего мира направлено на использование клеточных технологий, как дополнительного метода лечения пациентов травматологического профиля [7,8,9].

Так как, научных работ, направленных на изучение влияния на морфогенез скелета алогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), введенных внутривенно на различных этапах формирования регенерата костной ткани, после нанесения дефекта в проксимальных отделах большеберцовых костей, нам найти не удалось.

**Целью** данного исследования стало изучение особенностей гистологического строения проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей белых крыс половозрелого возраста, под влиянием поэтапного внутривенного введение МСК, в зависимости от стадии формирования регенерата костной ткани, при проведении хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей.

## Материал и методы исследования

Эксперимент проводился на 162 половозрелых самцах белых крыс массой от 190–225 грамм, животные содержались на стандартных условиях вивария, в соответствии с правилами установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [10], а также с требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 г. №708-н «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по вопросам биоэтики ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол № 1 от 25.03.2019 г.). Клетки костного мозга получали из полостей большеберцовых и бедренных костей крыс после их декапитации под эфирным наркозом, клетки помещали в питательную среду «Игла-МЕМ» («Биолот», Россия) с L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой и антибиотиками, культивировали 14 суток при температуре 37°, в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора со сменой среды 1 раз в неделю. Культуру фенотипировали непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью специфических маркеров к МСК. Животные были разделены на группы ( группу А - составили контрольные животные, группу В - крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза обеих ББК, группу С -животные, которым на третьи сутки после нанесения костного дефекта внутривенно вводили по 5х10<sup>6</sup> МСК, в группах D, E, F, G крысам после нанесения костного дефекта внутривенно вводили по 5х10<sup>6</sup> МСК на десятые, пятнадцатые, двадцать четвертые и сорок пятые сутки). Через семь, пятнадцать, тридцать, шестьдесят и девяносто суток после хирургического вмешательства животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом и выделяли плечевые кости, отделяли проксимальные эпифизы, фиксировали их в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали, обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 10-12 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали при помощи окулярного винтового микрометра МОВ-1-15<sup>х</sup> ГОСТ 7865-56 по общепринятой методике [11]. При морфометрии проксимального эпифизарного хряща плечевых костей использовалась морфофункциональная классификация В.Г.Ковешникова [12]. Калибровку измерительных приборов производили с помощью миллиметро-

вого отрезка ГОСТ 2 07513-55 2. Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [13]

### **Полученные результаты и их обсуждение**

У контрольных животных проксимальный эпифизарный хрящ плечевой кости имел значительную толщину с ярко выраженным зональным строением. Четко дифференцировались зоны индифферентного, пролиферирующего и дефинитивного хряща, а также зоны деструкции и остеогенеза. Содержание межклеточного вещества в эпифизарном хряще было невелико, а в зоне остеогенеза определялось значительное количество клеток и первичной спонгиозы. По мере увеличения возраста животных ширина эпифизарного хряща, а также доля спонгиозы и количество клеток в зоне остеогенеза уменьшались, а содержание межклеточного вещества в хряще постепенно увеличивалось.

В ходе эксперимента, с 7 по 90 сутки, общая ширина эпифизарного хряща уменьшалась с  $513,75 \pm 2,92$  мкм до  $460,11 \pm 2,72$  мкм, пропорционально сужались все его зоны. При этом, ширина зоны индифферентного хряща уменьшалась с  $59,11 \pm 0,67$  мкм до  $52,75 \pm 0,65$  мкм, зоны пролиферирующего хряща с  $172,81 \pm 2,09$  мкм до  $158,17 \pm 1,91$  мкм, зоны дефинитивного хряща с  $148,33 \pm 1,74$  мкм до  $132,03 \pm 1,55$  мкм, зоны деструкции с  $65,56 \pm 0,75$  мкм до  $132,03 \pm 1,55$  мкм, а также зоны остеогенеза с  $67,94 \pm 0,84$  мкм до  $60,42 \pm 0,74$  мкм.

В ходе роста контрольных животных, в проксимальном эпифизарном хряще плечевой кости, также наблюдалось изменение соотношения объемных компонентов. Так, объемное содержание межклеточного вещества в эпифизарном хряще с 7 по 90 сутки эксперимента возрастало с  $36,78 \pm 0,45\%$  до  $38,56 \pm 0,47\%$ , а объемная доля первичной спонгиозы и удельное количество остеобластов в зоне роста уменьшалась с  $65,50 \pm 0,74\%$  до  $63,08 \pm 0,70\%$  и с  $54,17 \pm 0,63$  шт./мм<sup>2</sup> до  $52,19 \pm 0,59$  шт./мм<sup>2</sup>

Данные, которые мы получили соответствуют как описанной в литературе возрастной динамике изменения строения эпифизарных хрящей у белых крыс репродуктивного возраста, так и результатам наших предшествующих исследований [14].

Проведение хирургического вмешательства по нанесению дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовой кости сопровождалось снижением функциональной активности проксимальных эпифизарных

хрящей плечевых костей, что проявлялось их сужением с пропорциональным уменьшением ширины всех зон.

Общая ширина проксимального эпифизарного хряща плечевой кости уменьшалась по отношению к значениям контрольной группы во все сроки эксперимента, но доверительного интервала достигла с 15 по 60 сутки и была меньше на 8%, 9,66% и 5,9%. В следствии этого зоны индифферентного, пролиферирующего и дефинитивного хряща, а также зона деструкции были меньше контрольной группы с 15 по 60 сутки на 3,95%, 5,6%, 5,58% на 8,67%, 10,98%, 6,74%, на 6,83%, 9,23%, 5,65%, и на 7,92%, 8,83%, 5,58% соответственно. В свою очередь зона остеогенеза уменьшалась с 7 по 60 сутки на 5,03%, 12,46%, 11,53% и 4,24%.

Одновременно с зональным строением эпифизарного хряща мы наблюдали изменение и объемных компонентов в нем. Так, содержание межклеточного вещества превышало контрольное с 15 по 90 сутки на 4,35%, 6,26%, 7,94% и 5,33%, а объемная доля первичной спонгиозы была меньше во все сроки эксперимента на 4,50%, 7,25%, 8,72%, 5,45% и 3,65% соответственно. В тоже время, удельное количество остеобластов в зоне остеогенеза были достоверно меньше группы А с 15 по 60 сутки на 5,74%, 7,02% и 6,25%.

Результаты, которые мы получили в ходе эксперимента, в целом соответствуют динамике изменений эпифизарных хрящей в условиях «синдрома перелома» у крыс репродуктивного возраста, описанной в наших предшествующих исследованиях [15].

Внутривенное введение МСК на 3 сутки формирования регенерата, на фоне проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей, по сравнению с группой контрольных животных сопровождалось сужением общей ширины проксимального эпифизарного хряща плечевых костей в период с 15 по 60 сутки на 3,64%, 4,53% и 1,91%. Ширина зоны пролиферирующего хряща и остеогенеза была меньше с 15 по 30 сутки на 4,20%, 5,02% и 7,19%, 6,34% соответственно. В свою очередь ширина зон дефинитивного хряща и деструкции была меньше на 30 сутки эксперимента на 5,67%, 3,78%. В тоже время доля первичной спонгиозы была меньше только на 30 сутки на 4,04%.

Сравнение полученных данных с показателями группы В выявило, что внутривенное введение МСК на 3 сутки формирования регенерата сопровождалось нивелированием отклонений в гистологическом строении проксимальных эпифизов плечевых кос-

тей, так с 7 по 90 сутки эксперимента общая ширина проксимального эпифизарного хряща была больше на 3,94%, 4,74%, 5,68%, 4,25% и 2,45% соответственно. Ширина зоны пролиферирующего хряща была больше с 15 по 90 сутки на 4,90%, 6,69%, 4,87% и 3,15%, зоны индифферентного хряща с 15 по 60 сутки на 5,25%, 7,08% и 5,07%, зоны дефинитивного хряща с 30 по 60 сутки на 3,92% и 3,65%, зоны деструкции и остеогенеза с 15 по 30 сутки на 4,86%, 5,53% и 6,02%, 5,86% соответственно.

Содержание межклеточного вещества в хряще было меньше, чем в группе, где наносился дефект большеберцовых костей без введения МСК с 30 по 90 сутки на 3,65%, 5,58% и 4,38% соответственно. В тоже время, удельное количество остеобластов в зоне первичного остеогенеза было больше с 15 по 60 сутки на 5,49%, 4,87% и 4,76%, а объемная доля первичной спонгиозы с 15 по 30 сутки эксперимента на 4,60% и 5,13%.

Внутривенное введение МСК на 10 сутки формирования регенерата, на фоне проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей, по сравнению с группой А сопровождалось сужением общей ширины проксимального эпифизарного хряща и зоны остеогенеза плечевых костей в период с 15 по 30 сутки на 2,27%, 3,35% и 6,06%, 4,95%. В свою очередь ширина зон пролиферирующего и дефинитивного хряща была меньше контрольных лишь на 30 сутки на 3,87% и 4,38%, а ширина зоны индифферентного хряща больше контрольных значений на 15 сутки на 5,05%.

Сравнение полученных данных с показателями группы В выявило, что общая ширина проксимального эпифизарного хряща плечевых костей и ширина зоны пролиферирующего хряща превосходила значения группы сравнения на всех сроках наблюдения (с 15 по 90 сутки) на 6,22%, 6,99%, 5,00%, 2,24% и на 6,48%, 7,99%, 5,25%, 3,08% соответственно. В тоже время ширина зон индифферентного и дефинитивного хряща, а также ширина зоны деструкции и остеогенеза была больше значений группы с нанесенным дефектом без введения МСК с 15 по 60 сутки эксперимента на 9,37%, 8,17%, 6,46% и на 4,26%, 5,34%, 4,98%, а также на 5,98%, 6,50%, 4,29% и 7,31%, 7,41%, 3,82% соответственно.

Объемная доля первичной спонгиозы и удельное количество остеобластов в зоне остеогенеза превосходили аналогичные показатели группы В с 15 по 60 сутки на 5,10%, 6,21%, 4,15% и 6,20%, 6,38%, 4,93%, а содержание межклеточного вещества в хряще было меньше их с 15 по 90 сутки на 3,88%, 5,12%, 6,06% и 4,99%.

Внутривенное введение МСК на 15 сутки формирования регенерата, на фоне проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей, по сравнению с группой контрольных животных сопровождалось сужением общей ширины проксимального эпифизарного хряща на 30 сутки на 4,70%, в то же время ширина зон пролиферирующего, дефинитивного хряща, деструкции и остеогенеза также была меньше значений 1-й группы лишь на 30 сутки на 4,82%, 6,03%, 4,64% и 6,09% соответственно.

Сравнение полученных данных с показателями группы В выявило, что общая ширина проксимального эпифизарного хряща плечевых костей и ширина зоны пролиферирующего хряща превосходила значения группы сравнения на всех сроках наблюдения (с 30 по 90 сутки) на 5,50%, 4,15%, 2,70% и на 6,91%, 5,23% и 4,19%. В свою очередь ширина зоны индифферентного хряща была больше группы сравнения с 30 по 60 сутки эксперимента на 6,51% и 4,32%, а зоны деструкции и остеогенеза только на 30 сутки на 4,60% и 6,15% соответственно.

Содержание межклеточного вещества в хряще было меньше аналогичных показателей группы В с 30 по 90 сутки на 4,56%, 5,79% и 3,86%, также и удельное количество клеток в зоне было больше в те же сроки на 4,31%, 4,54% и 3,63%, а доля первичной спонгиозы только на 30 сутки на 5,64%.

В условиях внутривенного введения МСК на 24 сутки после нанесения дефекта большеберцовых костей по сравнению с группой А наблюдалось уменьшение общей ширины проксимального эпифизарного хряща плечевых костей с 30 по 60 сутки на 5,77% и 3,41%, ширина зон пролиферирующего, дефинитивного хряща и деструкции на 30 сутки на 6,01%, 7,85% и 5,71%, ширина зоны индифферентного хряща была меньше лишь на 60 сутки на 3,90%, а ширина зоны первичного остеогенеза с 30 по 60 сутки на 7,03% и 3,66% соответственно. Доля первичной спонгиозы также была меньше на 30 и 90 сутки на 5,37% и 4,58%, а удельное количество клеток в зоне было меньше на 30 сутки на 3,85%.

Сравнение полученных результатов со значениями группы В показало, что во все сроки эксперимента увеличивалась общая ширина проксимального эпифизарного хряща плечевых костей на 4,31%, 2,65% и 2,28%, ширина зоны индифферентного хряща на 30 сутки на 7,55%, ширина зоны пролиферирующего хряща с 30

по 60 сутки на 5,58% и 4,09%, ширина дефинитивного хряща на 90 сутки на 4,01%, а ширина зоны первичного остеогенеза на 30 сутки эксперимента на 5,09%. В свою очередь содержание межклеточного вещества в хряще было меньше на 60 сутки на 4,77%, а удельное количество клеток в зоне было больше на 4,15%.

Внутривенное введение МСК на 45 сутки формирования регенерата, на фоне проведения хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей, по сравнению с группой контрольных животных сопровождалось сужением общей ширины проксимального эпифизарного хряща, а также уменьшением зоны пролиферирующего, дефинитивного хряща и зоны первичного остеогенеза на 60 сутки на 4,06%, 3,71%, 4,18% и 6,69% соответственно, а доля первичной спонгиозы на 90 сутки на 4,01%.

Сравнение полученных данных с показателями группы В выявило, что содержание межклеточного вещества в хряще было меньше лишь на 60 сутки на 4,22%.

Проведение хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей диаметром 2,2 мм в ее проксимальных отделах, с сохранением функциональной нагрузки на конечность, у белых крыс сопровождалось замедлением темпов продольного и аппозиционного роста всех исследуемых костей. Наблюдалось сужение проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей преимущественно в период с 15 по 60 сутки, а также снижение содержания первичной спонгиозы и удельного количества клеток в зоне остеогенеза, с одновременным увеличением содержания межклеточного вещества.

Так, сравнение с группой В показало, что внутривенное введение МСК в группах С, D, E, F, G сопровождалось сглаживанием отклонений в гистологическом строении плечевых костей, возникших под влиянием условий эксперимента, выраженность которого зависела от стадии их введения.

Введение МСК на 3, 10, 15, сутки формирования регенерата сопровождалось нивелированием отклонений в гистологическом строении проксимальных эпифизов плечевых костей, с максимальным проявлением преимущественно на 30 сутки наблюдения. В тоже время, при введении МСК на 24 сутки, при сравнении результатов с контрольной группой, было выявлено что интенсивность отклонений была выше чем в предыдущих группах. Сравнение показателей группы F с группой, где наносился дефект большеберцовых костей

без внутривенного введения МСК, можно было наблюдать что, нивелирование отклонений было выражено сильнее, только после 60 суток наблюдения. В свою очередь, внутривенное введение МСК на 45 сутки, на фоне нанесения дефекта большеберцовых костей было менее эффективно чем на ранней стадии формирования регенерата, вовремя формирования клеточной бластемы и мало чем отличается от группы, где наносился дефект без введения МСК.

### **Выводы**

Таким образом, проведение хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей в ее проксимальных отделах, сопровождалось сужением проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей преимущественно в период с 15 по 60 сутки. Введение МСК на 3, 10, 15 сутки сопровождалось нивелированием отклонений в гистологическом строении проксимальных эпифизов плечевых костей, с максимальным проявлением преимущественно на 30 сутки наблюдения. В свою очередь, введение МСК на поздних стадиях регенерации костной ткани (24,45 сутки) нивелирование негативного влияния условий эксперимента было выражено слабее.

### **Литература**

1. Лузин, В.И. Рост и формирование костей скелета белых крыс при нанесении дырчатого дефекта большеберцовых костей на различных этапах постнатального онтогенеза / В.И. Лузин, В.Н. Прочан // Український морфологічний альманах. - 2008. - Т. 6, №4. - С. 69-74.
2. Зинченко, Е.В. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток при нанесении дефекта большеберцовых костей на ростовые процессы костей скелета / Е.В. Зинченко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. - 2019. - Т. 17, № 4. - С. 31-33.
3. Зинченко, Е.В. Изменение минерального состава костей скелета при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток на ранних этапах формирования костного регенерата / Е.В. Зинченко, В.И. Лузин, Д.А. Астраханцев // Травматология, ортопедия и военная медицина. - 2019. - №4. - С. 9-12.
4. Лузин, В.И. Прочностные характеристики плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного цинком / В.И. Лузин, В.А. Коротун // Український морфологічний альманах. - 2012. - Том 10, №2. - С. 68-70.
5. Бруско, А.Т. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах / А.Т. Бруско // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2014. - № 2. - С. 5-8.

6. *Activated tissue-resident mesenchymal stromal cells regulate natural killer cell immune and tissue-regenerative function* / R.M. Petri, A. Hackel, K. Hahnel, [et al.] // *Stem Cell Reports*. - 2017. - Vol. 9. - P. 985-998.

7. *Luk, F. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on B cell function* / F. Luk, L. Carreras-Planella, S.S. Korevaar // *Front. Immunol.* - 2017. - Vol. 8. - P. 1042.

8. *Роль мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в ремоделировании костной ткани* / М.В. Киселевский, Н.Ю. Анисимова, Ю.И. Должикова, [и соавт.] // *Медицинская иммунология*. - 2018. - Т. 20, № 4. - С. 515-522.

9. *The immune response to allogeneic differentiated mesenchymal stem cells in the context of bone tissue engineering* / C.H. Kiernan, E.B. Wolvius, P.A.J. Brama, E. Farrell // *Tissue Eng. Part B Rev.* - 2018. - Vol. 24, №. 1. - P. 75-83.

10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986.* - Strasbourg, 1986. 52 p.

11. *Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия* / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина; 1990. - 384 с.

12. *Ковешников, В.Г. Зональное строение эпифизарного хряща* / В.Г. Ковешников // *Антропогенетика, антропология, спорт*. Винница. - 1980. - Т. 2. - С. 251-252.

13. *Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel* / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. - Киев: Морион, 2001. - 210 с.

14. *Стрий, В.В. Влияние имплантации в большеберцовую кость материала ОК-015, насыщенного медью, на гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща плечевой кости крыс* / В.В. Стрий // *Український морфологічний альманах*. - 2014. - Том 12, №3. - С. 60-64.

15. *Глуценко, Р.Н. Влияние нанесения метадиафизарного дефекта в большеберцовой кости на строение ее проксимального эпифизарного хряща у крыс разного возраста* / Р. Н. Глуценко // *Український морфологічний альманах*. - 2012. - Том 10, № 4. - С. 148-151.

### Резюме

**Зинченко Е.В.** Действие внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток после нанесения дефекта в большеберцовых костях на гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща плечевой кости белых крыс.

**Целью исследования** было определить в ходе эксперимента влияние на гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща плечевой кости белых крыс, поэтапного внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), в зависимости от стадии формирования регенерата костной ткани, при проведении хирургического вмешательства

ства по нанесению дефекта большеберцовых костей. Эксперимент был проведен на 162 самцах половозрелых белых крыс. Животным наносился дефект в проксимальных отделах большеберцовых костей, затем на различных этапах формирования регенерата внутривенно вводили по 5x10<sup>6</sup> МСК. Нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождалось снижением функциональной активности проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей, что проявлялось их сужением с пропорциональным уменьшением ширины всех зон. Внутривенное введение МСК на 3 сутки сопровождалось нивелированием отклонений в гистологическом строении. Достоверное влияние условий эксперимента было наибольшим к 30 суткам и превышало значения группы с нанесенным дефектом: общая ширина проксимального эпифизарного хряща была больше на 5,68%, ширина зоны пролиферирующего и индифферентного хряща на 6,69% и 7,08%, а объемная доля первичной спонгиозы на 5,13%. В условиях введения МСК на 10 сутки общая ширина проксимального эпифизарного хряща и ширина зоны пролиферирующего хряща превосходила значения группы сравнения к 30 суткам на 6,99% и 7,99%, а дефинитивного хряща на 5,34%, объемная доля первичной спонгиозы, в свою очередь составила 6,21%. Введение МСК на 15 сутки сопровождалось увеличением общей ширины проксимального эпифизарного хряща плечевых костей и ширины зоны пролиферирующего хряща на 30 сутки на 5,50% и 6,91%, ширина зоны индифферентного хряща была больше на 6,51%, а доля первичной спонгиозы только на 30 сутки на 5,64%. В то же время, при введении МСК на 24 сутки увеличивалась общая ширина проксимального эпифизарного хряща на 30 сутки наблюдения на 4,31%, ширина зоны индифферентного хряща на 7,55%, ширина зоны пролиферирующего хряща на 5,58%, а ширина зоны первичного остеогенеза на 30 сутки эксперимента на 5,09%. Внутривенное введение МСК на 45 сутки формирования регенерата, сопровождалось лишь уменьшением содержания межклеточного вещества в хряще на 60 сутки на 4,22%. Итак, нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождается снижением функциональной активности проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей, а введение МСК приводит к нивелированию отклонений в гистологическом строении.

**Ключевые слова:** дефект, гистологическое строение, эпифизарный хрящ, регенерация, мезенхимальные стволовые клетки.

### Summary

**Zinchenko E.V.** *Effect of intravenous administration of allogeneic mesenchymal stem cells after the application of a defect in the tibial bones on the histological structure of the humeral proximal epiphyseal cartilage.*

**Objective:** to investigate in the course of the experiment the effect on the histological structure of the proximal epiphyseal cartilage of the humerus of white rats, the stepwise intravenous administration of allogeneic mesenchymal stem cells (MSC), depending on the stage of formation of bone tissue regenerate, during surgical intervention to apply a defect in the tibia. The experiment was carried out on 162 male sexually mature white rats. The animals were inflicted

with a defect in the proximal parts of the tibia, then at various stages of regenerate formation,  $5 \times 10^6$  MSCs were injected intravenously. The application of a defect in the tibia was accompanied by a decrease in the functional activity of the proximal epiphyseal cartilage of the humerus, which was manifested by their narrowing with a proportional decrease in the width of all zones. Intravenous administration of MSCs on day 3 was accompanied by the leveling of abnormalities in the histological structure. The significant influence of the experimental conditions was greatest by 30 days and exceeded the values of the group with the applied defect: the total width of the proximal epiphyseal cartilage was greater by 5.68%, the width of the zone of proliferating and indifferent cartilage by 6.69% and 7.08%, and the volume fraction primary spongiosa by 5.13%. Under the conditions of MSC injection on day 10, the total width of the proximal epiphyseal cartilage and the width of the proliferating cartilage zone exceeded the values of the comparison group by day 30 by 6.99% and 7.99%, and that of the definitive cartilage by 5.34%, the volume fraction of primary spongiosa, in its turn amounted to 6.21%. The introduction of MSCs on day 15 was accompanied by an increase in the total width of the proximal epiphyseal cartilage of the humerus and the width of the zone of proliferating cartilage on day 30 by 5.50% and 6.91%, the width of the zone of indifferent cartilage was greater by 6.51%, and the proportion of primary spongiosa only on the 30th day by 5.64%. At the same time, with the introduction of MSCs on the 24th day, the total width of the proximal epiphyseal cartilage on the 30th day of observation increased by 4.31%, the width of the zone of indifferent cartilage by 7.55%, the width of the zone of proliferating cartilage by 5.58%, and the width of the zone of the primary osteogenesis on the 30th day of the experiment by 5.09%. Intravenous administration of MSCs on the 45th day of regenerate formation was accompanied only by a decrease in the content of the intercellular substance in the cartilage on the 60th day by 4.22%. The application of a defect in the tibia is accompanied by a decrease in the functional activity of the proximal epiphyseal cartilage of the humerus, and the introduction of MSCs leads to the leveling of abnormalities in the histological structure.

*Ключевые слова:* defect, histological structure, the epiphyseal cartilage, regeneration, mesenchymal stem cells.

*Рецензент: д.мед.н., проф. С.А. Кащенко*

**ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ БИОМИНЕРАЛОВ  
КОСТНОГО ВЕЩЕСТВА И РЕЗЦА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ  
КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАРОВ ТОЛУОЛА И ЕГО  
КОРРЕКЦИИ (экспериментальная стоматология)**

**В.И. Лузин, Д.А. Луговсков**

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

**Введение**

Толуол представляет собой прозрачную, бесцветную жидкость с характерным запахом, которая в естественных условиях встречается в сырой нефти и в дереве тол. Также он производится при изготовлении бензина и других видов топлива из нефти и при коксовании каменного угля. Толуол широко используется в производстве красителей, растворителей, лаков, клеев, изделий из резины, а в некоторых случаях и в процессах изготовления кожных изделий. Кроме того, с толуолом часто контактируют работники, занятые на производстве эпоксидных смол, стирола, некоторых видов фармацевтической продукции, полиграфисты, производители обуви [2, 4, 14, 13].

В настоящее время достаточно полно изучено влияние паров толуола на морфогенез надпочечных желез, тимуса, селезенки и других органов [3, 6, 12]. Имеются также единичные сведения о влиянии паров толуола на процессы роста и формообразования скелета (трубчатых, плоских, смешанных, а также нижней челюсти) [7, 8].

При этом в доступной литературе отсутствуют сведения об особенностях ультраструктуры биоминералов костного вещества и резца нижней челюсти (НЧ) после ингаляционного воздействия паров толуола и сведения о возможности коррекции возникающих изменений при помощи тиотриазолина и настойки эхинацеи пурпурной.

Поэтому **целью исследования** явилось установить особенности ультраструктуры биоминералов костного вещества и резца нижней челюсти (НЧ) половозрелых крыс после 60-дневного ингаляционного воздействия паров толуола и применения в качестве корректоров тиотриазолина и эхинацеи пурпурной.

## Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование было проведено на 180 белых беспородных половозрелых крысах-самцах, полученных из вивария ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» и содержащихся согласно требованиям и положениям, установленным «Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, использующихся для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986) [16].

Первую группу составили половозрелые интактные крысы-самцы (контрольная группа), которым внутрибрюшинно вводили эквивалентное по объему количество изотонического физиологического раствора в течение 2 месяцев. Вторая группа – крысы, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК (ГОСТ 12. 1. 005 – 88) [15]. Третья группа – животные, которые ежедневно на протяжении двух месяцев получали внутрибрюшинно ампулярный 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг. Четвертая группа – крысы, которые на протяжении двух месяцев ежедневно получали с помощью внутрижелудочного зонда настойку эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы. Пятая группа – половозрелые крысы-самцы, которым на протяжении двух месяцев на фоне ингаляционного введения толуола в специальной установке параллельно вводили внутрибрюшинно ампулярный 2,5% раствор тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг. Шестая группа – половозрелые крысы-самцы, которым на протяжении двух месяцев на фоне ингаляционного введения толуола в специальной установке параллельно при помощи внутрижелудочного зонда вводили настойку эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы крысы.

Крыс выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30, 60 сутки после завершения двухмесячного воздействия толуола посредством декапитации под эфирным наркозом. НЧ разделяли на костное вещество и резец, с которого при помощи бормашины стачивали эмаль и цемент. Рентгеноструктурное исследование порошка костного вещества и дентина резца, полученного в агатовой ступке, проводили на аппарате ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5. Использовали  $K\alpha$  излучение меди с длиной волны 0,1542 нм; напряжение и сила анодного тока составляли соответственно 30 кВ

и 20 А [10]. Дифрагированные рентгеновские лучи регистрировали в угловом диапазоне от  $2^{\circ}$  до  $37^{\circ}$  со скоростью записи  $1^{\circ}$  в 1 минуту [1]. На полученных диффрактограммах исследовали наиболее выраженные дифракционные пики, по угловому положению которых рассчитывали размеры блоков когерентного рассеивания по уравнению Селякова-Шерера и рассчитывали коэффициент микротекстурирования по методу соотношения рефлексов [8, 11].

Полученные цифровые данные подвергались статистической обработке в программе «STATISTICA 5.11» (определяли среднее значение параметра, среднюю ошибку) [5]. Достоверность статистически значимых различий между показателями экспериментальных и контрольных групп определяли с помощью критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

Работа выполнена в рамках плана научных исследований ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» и является составной частью научно-исследовательской работы кафедры нормальной анатомии человека «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под влиянием экологических факторов» (государственный регистрационный номер № 0110U005043) и «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под хроническим влиянием летучих компонентов эпоксидных смол» (государственный регистрационный номер № 0109U00461).

#### **Полученные результаты и их обсуждение**

Внутрибрюшинное введение подопытным животным 2,5% раствора тиотриазолина в дозировке 117,4 мг/кг сутки в течение 60 дней (2-я группа) сопровождалось некоторой ультраструктуры минерального компонента костного вещества нижней челюсти.

Непосредственно после окончания цикла введения тиотриазолина размеры кристаллитов были меньше контрольных на 4,54%, а коэффициент микротекстурирования – больше на 2,81%. Это является свидетельством увеличения общей обменной поверхности костного биоминерала и упорядочивания его кристаллической решетки.

Ультраструктура биоминерала дентина нижнего резца на 1 день после окончания введения тиотриазолина характеризовалась аналогичными изменениями. Размеры кристаллитов были меньше контрольных значений на 3,79%, а коэффициент микротекстурирования – больше на 2,61%. Кроме этого размеры элементарных

ячеек биоминерала дентина вдоль оси а были меньше значений 1-й группы на 0,14%. Это свидетельствует и о предпосылках к активному росту элементарных ячеек биоминерала дентина.

Период реадaptации после применения тиотриазолина характеризовался постепенным сглаживанием явлений оптимизации ультраструктуры биоминералов НЧ, признаки которой, однако, сохранялись вплоть до конца периода наблюдения.

Размеры элементарных ячеек костного минерала вдоль оси с были меньше значений 1-й группы на 7 и 15 день наблюдения на 0,10% и 0,12%, а размеры элементарных ячеек вдоль оси а – на 15 день на 0,09%. При этом коэффициент микротекстурирования был больше контрольного с 7 по 30 день соответственно на 3,11%, 2,59% и 2,57%, а размеры кристаллитов были меньше контрольных во все установленные сроки наблюдения на 5,18%, 5,79%, 6,53% и 5,64%.

В биоминерале дентина размеры элементарных ячеек вдоль оси а были меньше, чем в 1-й группе с 7 по 30 день наблюдения на 0,14%, 0,14% и 0,13%, а размеры вдоль оси с – на 30 день на 0,12%. При этом размеры кристаллитов биоминерала дентине были также меньше контрольных с 7 по 30 день периода реадaptации соответственно на 3,70%, 3,73% и 3,95%. Коэффициент микротекстурирования, напротив, был больше значений 1-й группы во все сроки наблюдения соответственно на 2,65%, 2,63%, 2,28% и 1,89%.

Внутрижелудочное введение в течение 60 дней настойки эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы у половозрелых крыс сопровождалось, так же как и при введении тиотриазолина, явлениями оптимизации ультраструктуры биоминералов кости и дентина резца. При этом выраженность и длительность эффекта была значительно меньше.

По окончании введения настойки эхинацеи пурпурной размеры кристаллитов костного биоминерала были меньше значений 1-й группы на 3,41%, а коэффициент микротекстурирования – больше на 2,24%. В биоминерале дентина при этом размеры элементарных ячеек вдоль оси а были меньше контрольных на 0,12%, а коэффициент микротекстурирования – больше на 2,39%. Это также является свидетельством увеличения общей обменной поверхности биоминералов НЧ и упорядочивания их кристаллической решетки.

Период реадaptации после применения настойки эхинацеи пурпурной характеризовался постепенным сглаживанием явлений

оптимизации ультраструктуры биоминералов НЧ, признаки которой к концу периода наблюдения уже не определялись. В костной биоминерале животных 3-й группы размеры кристаллитов были меньше контрольных лишь на 7 и 15 день наблюдения – на 3,92% и 3,73%, а коэффициент микротекстурирования на 7 день – больше на 2,28%.

В этих условиях в биоминерале дентина лишь коэффициент микротекстурирования был больше значений 1-й группы с 7 по 30 день соответственно на 2,28%, 2,17% и 1,56%.

Тот факт, что после применения настойки эхинацеи пурпурной, в отличие от применения тиотриазолина, не было выявлено изменения размеров элементарных ячеек биоминералов нижней челюсти, свидетельствует о том, что оптимизирующий эффект в данном случае проявляется не на этапе нуклеации, а при росте кристаллитов.

Ингаляционное воздействие паров толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК в течение 60 дней у половозрелых крыс сопровождалось дисбалансом ультраструктуры как биоминерала костного вещества, так и биоминерала дентина резца НЧ.

На 1-й день после окончания ингаляций парами толуола размеры элементарных ячеек костного биоминерала вдоль осей а и с были больше значений 1-й группы соответственно на 0,19% и 0,25%, а размеры блоков когерентного рассеивания – на 8,41%. Коэффициент микротекстурирования был меньше контрольного на 10,12%.

В целом аналогичные изменения регистрировались и в ультраструктуре биоминерала дентина: размеры элементарных ячеек вдоль осей а и с были больше значений 1-й группы на 0,26% и 0,23%, а размеры кристаллитов – на 5,18%. При этом коэффициент микротекстурирования был меньше контрольного на 10,09%.

Период реадaptации после 60-дневного воздействия паров толуола характеризовался незначительным сглаживанием выявленных отклонений, однако и на 60 день наблюдения сохранялись признаки дестабилизации кристаллической решетки биоминералокости и дентина резца НЧ. В костном биоминерале животных 4-й группы размеры элементарных ячеек вдоль оси с были больше значений 1-й группы во все установленные сроки наблюдения соответственно на 0,29%, 0,28%, 0,23% и 0,15%, а размеры вдоль оси а – с 7 по 30 день – на 0,20%, 0,13% и 0,11%. При этом соотношение размеров с/а на 15 день также было больше контрольного на 0,16%, что свидетельствует о дестабилизации элементарных ячеек и склонности их к разрушению.

Также, размеры кристаллитов костного биоминерала НЧ с 7 по 30 день были больше значений 1-й группы соответственно на 7,33%, 6,97% и 5,51%. Коэффициент микротекстурирования при этом во все сроки наблюдения был меньше контрольных значений соответственно на 10,08%, 9,76%, 7,95% и 5,23%. Такие изменения свидетельствуют об увеличении степени аморфности костного биоминерала и уменьшении площади его общей обменной поверхности.

В целом аналогичные изменения наблюдались и в ультраструктуре биоминерала дентина: размеры элементарных ячеек вдоль оси а во все сроки наблюдения были больше контрольных соответственно на 0,26%, 0,27%, 0,22% и 0,12%, а размеры вдоль оси с – с 7 по 30 день на 0,25%, 0,23% и 0,18%. Размеры кристаллитов биоминерала дентина после воздействия паров толуола в период с 7 по 30 день были больше значений 1-й группы соответственно на 5,70%, 5,22% и 4,23%, а коэффициент микротекстурирования во все сроки наблюдения – меньше соответственно на 4,45%, 4,07%, 3,99% и 2,72%.

Такие изменения также свидетельствуют об увеличении степени аморфности биоминерала дентина резца и уменьшении площади его общей обменной поверхности.

Таким образом, ингаляционное воздействие паров толуола с единовременной экспозицией 4 часа в 10 ПДК в течение 60 дней у половозрелых крыс сопровождается признаками нарушения процессов нуклеации и дестабилизацией элементарных ячеек, а также увеличением степени аморфности как костного минерала НЧ, так и биоминерала дентина резца. В период реадaptации отклонения сохраняются приблизительно на одном уровне вплоть до 30 дня наблюдения, после чего начинают сглаживаться. Однако и на 60 день сохраняются достоверные отличия от контрольной группы животных.

Амплитуда выявленных отклонений в биоминерале дентина была несколько меньше, что вероятно объясняется его более жесткой структурной детерминацией по сравнению с остеоапатитом.

В том случае, когда внутрибрюшинное введение подопытным животным 2,5% раствора тиотриазолина в дозировке 117,4 мг/кг сутки в течение 60 дней производилось на фоне ингаляций парами толуола (5-я группа), по окончании периода воздействия также определялись признаки дестабилизации ультраструктуры биоминералов НЧ, но выражены они были значительно меньше, чем в 4-й группе. Сравнение полученных данных с показателями 4-й группы выявило, что

в костном биоминерале НЧ непосредственно после окончания периода воздействия размеры кристаллитов были меньше контрольных на 4,40%, а коэффициента микротекстурирования – больше на 6,62%. В биоминерале дентина резца НЧ размеры элементарных ячеек вдоль оси а были меньше значений 4-й группы на 0,10%, а коэффициент микротекстурирования – больше на 2,71%. В период реадaptации размеры кристаллитов костного биоминерала были меньше значений 4-й группы во все установленные сроки соответственно на 4,60%, 5,33%, 4,58% и 3,08%, а коэффициент микротекстурирования был больше контрольного соответственно на 6,54%, 6,96%, 6,57% и 4,20%. При этом размеры элементарных ячеек вдоль оси с были меньше значений 4-й группы с 15 по 60 день наблюдения на 0,30%, 0,30% и 0,12%, а размеры вдоль оси а на 15 день – на 0,11%. В биоминерале дентина размеры элементарных ячеек вдоль оси а были меньше значений 4-й группы с 7 по 60 день наблюдения соответственно на 0,14%, 0,19%, 0,30% и 0,13%, а размеры вдоль оси с с 7 по 30 день – на 0,16%, 0,16% и 0,15%. При этом размеры кристаллитов были меньше значений 4-й группы с 7 по 30 день на 3,24%, 3,99% и 3,68%, а коэффициент микротекстурирования превосходил контрольный во все установленные сроки соответственно на 4,25%, 4,02%, 3,97% и 3,22%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение тиотриазолина на фоне ингаляций толуола в значительной мере сглаживает негативное влияние паров толуола на ультраструктуру кристаллической решетки биоминералов нижней челюсти. Это проявляется как непосредственно в условиях затравки, так и в период реадaptации. В том случае, когда внутрижелудочное введение в течение 60 дней настойки эхинацеи пурпурной из расчёта 0,1 мг сухого вещества на 100 г массы производилось на фоне ингаляций парами толуола (6-я группа), по окончании периода воздействия также определялись признаки дестабилизации ультраструктуры биоминералов НЧ, но выражены они были значительно меньше, чем в 4-й группе. Однако в сравнении с 5-й группой (применение в качестве корректора тиотриазолина) корректирующее влияние было выражено слабее.

Сравнение с 4-й группой показало, что в костном биоминерале сразу после окончания воздействия коэффициент микротекстурирования был больше контрольного на 3,47%. Кристаллографические показатели биоминерала дентина от показателей 4-й группы достоверно не отличались.

В реадаптационный период коэффициент микротекстурирования костного минерала был больше значений 4-й группы во все установленные сроки наблюдения соответственно на 3,32%, 2,73%, 3,64% и 2,90%. Также, размеры кристаллитов на 30 день были меньше контрольных на 3,15%. В биоминерале дентина резца в период реадаптации размеры элементарных ячеек вдоль оси с на 7 день наблюдения были меньше значений 4-й группы на 0,13%, а размеры вдоль оси а на 15 и 30 день – на 0,12% и 0,18%. При этом коэффициент микротекстурирования во все сроки наблюдения превосходил контрольный соответственно на 2,24%, 2,91%, 3,51% и 2,40%. Из этого следует, что применение настойки эхинацеи пурпурной на фоне ингаляций параами толуола оказывает корректирующее влияние на ультраструктуру минерального компонента кости и дентина резца НЧ, которое выражено меньше, чем при применении тиотриазолина.

### **Выводы**

1. После 60-дневного ингаляционного воздействия паров толуола наблюдались явления дестабилизации ультраструктуры биоминералов костного вещества и дентина резца нижней челюсти. В период реадаптации отклонения постепенно сглаживались, но и через 60 дней наблюдались достоверные отличия от контроля.

2. Внутривнутрибрюшинное введение животным тиотриазолина сопровождалось сглаживанием негативного влияния ингаляций параами толуола на ультраструктуру биоминералов нижней челюсти, как в период ингаляционного воздействия, так и в период реадаптации.

3. При внутривнутрибрюшинном введении настойки эхинацеи пурпурной также наблюдалось сглаживание негативного влияния ингаляций параами толуола на ультраструктуру биоминералов нижней челюсти, но выражено оно было слабее, чем при использовании тиотриазолина.

### **Литература**

1. Азаров Л.В. Метод порошка в рентгенографии / Л.В.Азаров, М.И.Бургер. - М.: Изд.-во иностранной литературы, 1961. - 363 с.

2. Васильева И. А. Состояние специфических функций у работниц, подвергающихся воздействию эпоксидных смол и полимерных материалов на их основе в процессе трудовой деятельности / И. А. Васильева, А. П. Яворовский // Лікарська справа. -1999. - № 5. -С.142-146.

3. Волошин В. М. Ефекти інгаляційного впливу толуолу на масу селе-

зінки статевозрілих щурів / В. М. Волошин // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 5 (додаток). – С. 65–68.

4. Высоцкий И. Ю. Токсичность и метаболизм эпоксидных соединений / И. Ю. Высоцкий // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 43–46.

5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

6. Ли Я. Б. Особенности биологического действия эпоксидной смолы марки УП-666-4 на организм животных в хроническом эксперименте / Ли Я. Б. // Сб. Гигиена труда. – Киев, 2000. – Вып. 31. – С. 226.

7. Лузин В. И. Морфофункциональное состояние мышечного хряща нижней челюсти крыс после 60-дневной ингаляции парами толуола / В. И. Лузин, Д. А. Луговсков, А. Н. Скоробогатов // Український медичний альманах – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 87–90.

8. Лузин В. И. Формообразование нижней челюсти у белых крыс после длительной ингаляции парами толуола / В. И. Лузин, Д. А. Луговсков, А. Н. Скоробогатов // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 43–46.

9. Миркин Л.И. Рентгеноструктурный анализ. Индицирование рентгенограмм: справочное руководство / Миркин Л.И. – М.: Наука, 1981. – 496 с.

10. Михеев В.И. Рентгенометрический определитель минералов / Михеев В.И. – М.: Госгеолтехиздат, 1957. – 868 с.

11. Подрушняк Е.П. Ультроструктура минерального компонента и прочность костной ткани позвонков у людей различного возраста / Е.П. Подрушняк, А.И. Новохацкий // Ортопед. травматол. – 1983. – N8. – С.15-18.

12. Обчаренко В. В., Маврич В. В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Morpholog» / Свідство про реєстрацію авторського права на твір № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.

13. Шевченко А.М. Профилактика профинтоксикаций при производстве и применении эпоксидных смол / А.М. Шевченко, А.П. Яворовский // К.: Здоров'я, 1985. – 96 с.

14. Belik I. A. Peculiarities of the adrenal glands morphogenesis by influence of toluene / I. A. Belik // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 1 (додаток). – С. 11.

15. AEGLS. Proposed Acute Exposure Guideline Levels. Toluene (CAS Reg. No. 108-88-3). United States Environmental Protection Agency Office of Pollution Prevention and Toxics. Public Draft. – 2000.

16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

**Резюме**

**Лузин В.И., Луговсков Д.А.** Особенности ультраструктуры биоминералов костного вещества и резца нижней челюсти крыс после воздействия паров толуола и его коррекции (экспериментальная стоматология).

В эксперименте на 180 белых крысах половозрелого возраста установлены особенности изменений ультраструктуры биоминералов нижней челюсти после 60-дневных ингаляций парами толуола и оценена возможность коррекции возникающих изменений при помощи тиотриазолина и настойки эхинацеи пурпурной. Выявлено, что внутрибрюшинное введение тиотриазолина сопровождалось более выраженным по амплитуде и продолжительности (с 1 по 60 сутки периода реадaptации) сглаживанием угнетающего влияния ингаляций парами толуола на ультраструктуру биоминералов кости и дентина резца, чем в группе с внутрижелудочным введением настойки эхинацеи пурпурной.

**Ключевые слова:** крысы, толуол, биоминералы, тиотриазолин, настойка эхинацеи пурпурной.

**Summary**

**Luzin V.I., Lugovskov D.A.** Features of ultrastructure of biominerals of the bone substance and incisor of the lower jaw of rats after exposure to toluene vapors and its correction (experimental dentistry).

The peculiarities of changes of mandibular biominerals ultrastructure after a 60-day inhalation of toluene vapors and the potential compensation arising changes with thiotriazoline and tincture of echinacea purpurea in the experiment on 180 white mature rats was studied. It was found, that intraperitoneal administration thiotriazoline associated with more pronounced in amplitude and duration (1 to 60 day period of rehabilitation) smoothing inhibitory effect of inhaled toluene vapors on the ultrastructure of biominerals of bone and dentine, than in the group with intragastric administration of tincture of echinacea purpurea.

**Key words:** rat, toluene, biominerals, thiotriazolin, tincture of Echinacea purpurea.

**Рецензент:** д.мед.н., доцент К.А. Фомина

**ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГИПОФИЗА  
КРЫС ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ  
ГИДРОКОРТИЗОНА И ЗОЛЕДРОНАТА****А.А. Ромашко***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Схема комбинированного применения природного гормона пучковой зоны коры надпочечников – гидрокортизона и бисфосфоната третьего поколения – золедроната уже апробирована и показала положительные результаты на ростовые процессы и структурные преобразования трубчатых костей [1], нижней челюсти [2], щитовидной железы [3-4], желудка [5], селезенки [6]. При этом эффекты такого взаимодействия на центральный орган эндокринной системы – гипофиз – до сих пор охвачен не был, что и обуславливает актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования** – изучить органомерические показатели гипофиза крыс при воздействии на их организм гидрокортизона ацетата в дозе 21 мг/кг/сутки в комбинации с золедронатом натрия в дозе 0,362 мг/кг/месяц.

**Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на 84 крысах-самцах с исходной массой 130-150 г. Животных разделили на 3 группы. Первую (контрольную) группу составили интактные крысы, которые не подвергались воздействию каких-либо препаратов. Крысам второй группы вводили гидрокортизона ацетат в виде стандартной ампулярной 2,5% суспензии внутримышечно в дозе 21 мг/кг ежедневно. Животные третьей группы на фоне введения гидрокортизона получали внутривнутрибрюшинно золедронат натрия в дозе 0,362 мг/кг/месяц. Дозировка препаратов рассчитывалась с учетом константы видовой резистентности, рекомендованной Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевыми [7]. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом на 7, 15, 30 и 90 сутки наблюдения. Мы выделили срок «30+60 дней», как период реадaptации для выяснения эффективности и

продолжительности действия препаратов, в котором из 90 дней исследования лишь первые 30 дней крысы подвергались воздействию лекарственных средств. При работе с животными придерживались правил «Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Органометрическое исследование гипофиза включало следующие параметры [8, 9]: 1) абсолютная масса (мг) – путем взвешивания на торсионных весах; 2) относительная масса (%) – по отношению к массе тела; 3) гипофизарно-мозговой индекс (ГМИ, %) – по отношению к массе головного мозга; 4) линейные показатели (длина, ширина, толщина, мм) – путем измерения штангенциркулем; 5) объем (мм<sup>3</sup>) – по формуле  $V = \pi ABC / 6$ , где А, В, С – линейные размеры; 6) плотность (мг/мм<sup>3</sup>) – отношение массы к объему. Полученные данные обрабатывали с использованием стандартных методов вариационной статистики. Различия между параметрами при t в диапазоне выше 2,23 считали статистически значимыми для 95% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

#### **Полученные результаты и их обсуждение**

Масса тела крыс за весь период наблюдения (с 1-х по 90-е сутки) в увеличивается на  $88,67 \pm 9,34$  г (от  $146,17 \pm 5,33$  г до  $234,83 \pm 4,88$  г), что на  $12,67 \pm 13,75$  г выше, чем в группе животных, не получавших золедронат на фоне воздействия на организм гидрокортизона. Средние значения показателя достоверно ниже, чем в контроле, на 90 сутки наблюдения – на 9,21 %, но выше на 7,80 %, чем в группе крыс, которым не вводили ингибитор. Также необходимо отметить, что в сравнении со второй группой, масса тела животных пятой группы к 90 дню статистически значимо больше на 6,60 % и при прекращении введения комбинации препаратов на 30 день.

Абсолютная масса головного мозга за три месяца практически не изменяется (возрастает на  $0,02 \pm 0,02$  г). В сравнении с контролем статистически значимые сдвиги установлены только на 90 сутки наблюдения (ниже на 5,80 % и 4,20 % в обоих случаях, как при непрерывном введении комбинации препаратов, так и при прекращении введения на 30 день). Между сравниваемыми подопытными группами отличия не достигают границ доверительного интервала.

Одновременное применение золедроната и гидрокортизона приводит к статистически значимому ( $p < 0,05$ ) увеличению большинства органометрических показателей гипофиза (таблица).

**Динамика изменений органомерических показателей гипофиза в контроле и при различных условиях эксперимента ( $M \pm m$ ,  $n=84$ )**

Сроки (сутки)	Контроль (n=24)	Виды воздействия		Контроль (n=24)	Виды воздействия	
		Г (n=30)	Г+3 (n=30)		Г (n=30)	Г+3 (n=30)
Абсолютная масса гипофиза (мг)				Поперечный размер гипофиза (мм)		
7	7,00±0,20	6,67±0,18#	7,83±0,27*#	4,52±0,11	4,17±0,10*#	4,92±0,06*#
15	7,17±0,18	6,92±0,17	8,00±0,28*#	4,62±0,10	4,47±0,07	5,07±0,12*#
30	7,75±0,19	6,75±0,12*	8,25±0,12*#	4,80±0,08	4,58±0,22	5,18±0,10*#
90	11,17±0,44	9,58±0,22*	11,83±0,31#	5,18±0,18	4,93±0,08	5,72±0,10*#
30+60	11,17±0,44	10,33±0,23	11,50±0,37#	5,18±0,18	4,92±0,09#	5,67±0,07*#
Относительная масса гипофиза ( $\% \times 10^{-3}$ )				Объем гипофиза (мм <sup>3</sup> )		
7	4,99±0,10	4,72±0,20#	5,39±0,27	5,61±0,13	4,75±0,07*#	6,56±0,15*#
15	4,66±0,15	4,51±0,17	4,99±0,27	6,30±0,34	5,34±0,18*	7,44±0,38*#
30	4,60±0,24	4,03±0,02*	4,76±0,28#	7,47±0,28	6,27±0,40*	7,96±0,34#
90	4,33±0,21	4,31±0,13#	5,04±0,10*#	9,75±0,43	8,08±0,20*	10,24±0,89#
30+60	4,33±0,21	4,14±0,14	4,32±0,15	9,75±0,43	10,84±0,24*	12,55±0,51*#
Гипофизарно-мозговой индекс (%)				Удельный вес гипофиза (мг/мм <sup>3</sup> )		
7	0,39±0,01	0,39±0,01	0,45±0,01*#	1,25±0,04	1,41±0,05*	1,20±0,04#
15	0,40±0,01	0,40±0,01	0,45±0,01*#	1,15±0,05	1,30±0,06	1,08±0,04#
30	0,43±0,01	0,39±0,00*	0,47±0,01*#	1,04±0,03	1,09±0,06	1,04±0,05
90	0,60±0,02	0,56±0,01	0,67±0,02*#	1,15±0,06	1,19±0,05	1,20±0,14
30+60	0,60±0,02	0,57±0,01	0,64±0,02#	1,15±0,06	0,96±0,03*	0,93±0,06*

**Примечание:** статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) в сравнении: \* - опыта с контролем; # - между опытными группами.

Так, абсолютная масса гипофиза на 7 сутки наблюдения составляет  $7,83 \pm 0,27$  мг, что выше контроля на 11,90 %. На 15 и 30 сутки масса равна  $8,00 \pm 0,28$  мг и  $8,25 \pm 0,12$  мг, что больше контрольных параметров на 11,63 % и 6,45 %, соответственно. На 90 сутки наблюдения статистически значимых отличий зафиксировано не было. При сравнении абсолютной массы гипофиза с таковой в группах крыс, не получавших золедронат, отмечается ее достоверное увеличение во все периоды наблюдений: на 7 сутки - на 17,50 %, на 15 сутки - на 15,66 %, на 30 сутки - на 22,22 %, на 90 сутки - на 23,48 %.

И даже в группе реадaptации показатель выше на 11,29 % к 90 дню.

Относительная масса гипофиза статистически значимо больше в сравнении с контролем на 90 сутки наблюдения (на 16,37 %), а в сравнении со второй группой – на 30 и 90 сутки (на 17,88 % и 16,93 %).

ГМИ достоверно возрастает во все периоды наблюдений. Так в сравнении с контрольными параметрами на 7, 15, 30 и 90 сутки увеличение составило 14,66 %, 14,02 %, 9,76 % и 12,55 %. В сравнении с группами (Г): на 7 сутки – на 15,19 %, на 15 сутки – на 17,42 %, на 30 сутки – на 19,22 %, на 90 сутки – на 21,21 % при непрерывном применении препаратов и на 13,88 % в группе реадaptации.

Линейные параметры аналогично весовым увеличены практически во все периоды наблюдений. Максимально выраженные изменения зафиксированы в отношении длины, или поперечного размера, гипофиза. Статистически значимые отличия установлены во все периоды наблюдений, как в сравнении с контрольными значениями, так и с данными второй экспериментальной группы. На 7, 15, 30, 90 и 30+60 сутки в цифровом эквиваленте отличия составили: 8,86 %, 9,75 %, 7,99 %, 10,29 % и 9,32 % в первом случае и 18,00 %, 13,43 %, 13,09 %, 15,88 % и 15,25 %, соответственно, во втором.

Тенденция к увеличению ширины гипофиза сохранена во все сроки исследования, но статистически значимые отличия установлены на 7 сутки наблюдения на 5,47 % и в группе реадaptации на 7,93 %. В сравнении с группами (Г): на 7 и 15 сутки – на 6,30 % и 10,69 %, соответственно. Толщина гипофиза в сравнении с контролем больше только в группе реадaptации (на 8,86 %), а в сравнении со второй группой в ранние сроки эксперимента – на 7, 15 и 30 сутки наблюдений – на 9,68 %, 10,32 % и 8,66 %.

Объем гипофиза статистически значимо больше контроля на 7 и 15 сутки наблюдений (на 16,84 % и 18,18 %) и равен  $6,56 \pm 0,15 \text{ мм}^3$  и  $7,44 \pm 0,38 \text{ мм}^3$ . И в группе реадaptации объем гипофиза увеличен максимально (на 28,74 %). А также в сравнении со второй группой данный показатель достоверно больше во все периоды наблюдений, с максимальным отклонением в 39,35 % на 15 сутки.

В отличие от предыдущих параметров удельный вес гипофиза уменьшается, статистически значимо на 7 и 15 сутки (на 14,92 % и 16,92 %) в сравнении с группами, не получавшими корректор. В сравнении с контролем значительное уменьшение плотности органа установлено только в группе реадaptации – на 19,76 % ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

Таким образом, внутривнутрибрюшинное введение крысам золедроната натрия в дозе 0,362 мг/кг/месяц на фоне ежедневного внутримышечного введения гидрокортизона ацетата в дозе 21 мг/кг/сутки оказывает статистически значимое увеличение органомерических показателей гипофиза уже после первой дозы препарата (7 сутки наблюдения). Корректирующий эффект сохраняется на протяжении всего эксперимента.

## Литература

1. Лузин, В.И. Гістологічна будова епіфізного хряща та діафіза великоомілкової кістки у щурів різного віку під впливом гідрокортизону та золедронної кислоти / В.И. Лузин, Л.В. Стклянина // Український морфологічний альманах. – 2005. – Том 4, № 3. – С. 38-40.
2. Волошин, В.Н. Рентгеноструктурное исследование биоминералов нижней челюсти белых крыс различного возраста при введении глюкокортикоидов и бисфосфоната «Зомета» / В.Н. Волошин, О.В. Андреева // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, №4. – С. 190-192.
3. *Changes in the thyroid gland of rats at influence of glucocorticoids on the organism and their correction by zoledronic acid* / A. Yeryomin, K. Fomina, A. Zakharov, O. Fastova // *Math. of Regionals 1<sup>st</sup> Latin America Osteoporosis Meeting, São Paulo, Brazil, 24-27 May 2012.* – *Osteoporosis Int.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 483.
4. *The combined effect of glucocorticoids and zoledronic acid on the thyroid gland* / V. Luzin, K. Fomina, A. Yeryomin, A. Zakharov, O. Fastova // *Math. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Thyroid Association, Pisa, Italy, 8-12 September 2012.* – *European Thyroid Journal.* – 2012. – № 1 (suppl 1). – P. 325.
5. Федченко, С.Н. Состояние главных glandулоцитов слизистой оболочки желудка крыс после совместного применения бисфосфоната «Зомета» и гидрокортизона / С.Н. Федченко, А.Ю. Кондаурова // Український морфологічний альманах. – 2008. – Том 6, № 1. – С. 159-161.
6. Стаценко, Е.А. Органометрические показатели строения селезёнки крыс при введении им гидрокортизона и бисфосфоната «Зомета» в различные возрастные периоды / Е.А. Стаценко // Український морфологічний альманах. – 2009. – Том 7, № 3. – С.84-87.
7. Рыболовлев, Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлева // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247. – № 6. – С.1513-1516.
8. Фомина, К.А. Структурная организация гипофиза крыс на разных этапах постнатального онтогенеза / К.А. Фомина, В.В. Сикора // Вісник СумДУ. – 2012. – № 2. – С. 29-35.

9. Пикалюк, В.С. Возможности макро-микро-анатомических методов в исследовании гипофизов белых крыс / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова // Украинський морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 200-202.

### Резюме

**Ромашко А.А.** Органометрические показатели гипофиза крыс при комбинированном воздействии гидрокортизона и золедроната.

Приведены результаты анатомо-экспериментального исследования комбинированного воздействия гидрокортизона ацетата в дозе 21 мг/кг/сутки и золедроната натрия в дозе 0,362 мг/кг/месяц на структурную организацию гипофиза белых крыс-самцов половозрелого возраста. Установлено статистически значимое увеличение абсолютной массы, относительной массы гипофиза, гипофизарно-мозгового индекса, длины и объема органа. Изменения сохраняются после прекращения введения золедроната в течение 2-х месяцев.

**Ключевые слова:** гипофиз, органометрические параметры, глюкокортикоиды, гидрокортизон, золедронат.

### Summary

**Romashko A. A.** Organometric indicators of the pituitary gland of rats under the combined effect of hydrocortisone and zoledronate.

The results of an anatomical and experimental study of the combined effect of hydrocortisone acetate at a dose of 21 mg/kg/day and sodium zoledronate at a dose of 0,362 mg/kg/month on the structural organization of the pituitary gland of male white rats of Mature age are presented. A statistically significant increase in absolute mass, relative mass of the pituitary gland, pituitary-brain index, length and volume of the organ was found. Changes persist after stopping the administration of zoledronate for 2 months.

**Key words:** pituitary gland, organometric parameters, glucocorticoids, hydrocortisone, zoledronate.

*Рецензент: д.мед.н., проф. В.И. Лузин*

**СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНЫХ  
ЖЕЛЕЗ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ИХ ОРГАНИЗМ  
ГИДРОКОРТИЗОНА**

**К.А. Фомина, К.В. Стадник**

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

**Введение**

Надпочечные железы, как и другие эндокринные органы, совместно с нервной и иммунной системами активно участвуют в координации и регуляции деятельности всех других систем организма, благодаря чему последний адекватно реагирует на постоянно изменяющиеся условия внешней и внутренней среды. Глюкокортикоиды, как активаторы стресса, могут повлечь за собой неоднозначную реакцию со стороны главных стресс-реализующих органов, что и обуславливает актуальность настоящего исследования.

**Цель** исследования – изучить органометрические показатели надпочечных желез крыс при воздействии на их организм гидрокортизона ацетата в дозе 21 мг/кг/сутки с различной длительностью введения.

**Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на 54 крысах-самцах с исходной массой 130-150 г. Животных разделили на 2 группы. Первую (контрольную) группу составили интактные крысы, которые не подвергались воздействию каких-либо препаратов. Крысам второй группы вводили гидрокортизона ацетат в виде стандартной ампулярной 2,5% суспензии внутримышечно в дозе 21 мг/кг ежедневно. Дозировка препарата рассчитывалась с учетом константы видовой резистентности для крысы, рекомендованной Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевыми [1]. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом на 7, 15, 30 и 90 сутки наблюдения. Мы выделили срок «30+60 дней», как период реадaptации для выяснения эффективности и продолжительности действия глюкокортикоида, в котором из 90 дней исследования лишь первые 30 дней крысы подвергались воздействию препарата. При работе с животными

придерживались правил «Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, использующихся для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Органометрическое исследование надпочечных желез включало следующие параметры: 1) абсолютная масса (мг) – путем взвешивания на торсионных весах; 2) относительная масса (%) – по отношению к массе тела; 3) линейные показатели (длина, ширина, толщина, мм) – путем измерения штангенциркулем; 4) объем (мм<sup>3</sup>) – по формуле  $V = \pi ABC/6$ , где А, В, С – линейные размеры; 5) плотность (мг/мм<sup>3</sup>) – отношение массы к объему. Коэффициент асимметрии для массы, длины, ширины, толщины, объема и плотности рассчитывали по формуле [2, 3]:  $K_a = ((D_d - D_s) / (D_d + D_s)) \times 100$ , где  $D_d$  – величина параметра в правой,  $D_s$  – величина параметра в левой надпочечной железе. При доминировании параметра в правой железе  $K_a$  положителен, при доминировании в левой –  $K_a$  отрицателен. Полученные данные обрабатывали с использованием стандартных методов вариационной статистики. Различия между параметрами при  $t$  в диапазоне выше 2,23 считали статистически значимыми для 95% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

### Полученные результаты и их обсуждение

Набор массы тела животными данной экспериментальной группы существенно замедляется при длительном введении гидрокортизона, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выражено на 90-е сутки наблюдения. В сравнении с контролем масса тела снизилась на 15,79% и составила  $217,83 \pm 5,85$  г. Относительная масса надпочечных желез с течением времени наблюдения уменьшается менее интенсивно. Средние значения параметра статистически значимо превышают контрольные данные на 15-е сутки на 12,28%, на 30-е сутки на 10,68% и максимально на 90-е сутки исследования – на 17,00%. В случае отмены препарата через месяц ежедневного введения, относительная масса надпочечных желез к 90-м суткам наблюдения превышает контроль на 7,34% ( $p < 0,05$ ). Под воздействием гидрокортизона все органометрические показатели как правой, так и левой надпочечной железы, претерпевают существенные изменения, нарастающие с течением времени наблюдения (таблица).

Абсолютная масса правой и левой надпочечной железы на протяжении первого месяца непрерывного введения гидрокортизона превышает контрольные данные. На 1-е, 15-е, 30-е сутки наблю-

дения отличия составили 11,49%, 12,97%, 6,35% по массе правой и 9,64%, 10,83%, 13,31% по массе левой надпочечной железы. На 90-е сутки наблюдения абсолютная масса правой надпочечной железы статистически значимо уменьшается на 9,01%, что приводит к появлению левосторонней асимметрии. Ка составил  $-5,61 \pm 1,55\%$  ( $p < 0,05$ ). У контрольных животных в данный возрастной период надпочечные железы по массе равнозначны.

Таблица

**Динамика изменений органомерических показателей правой и левой надпочечных желез крыс, получавших гидрокортизон ( $M \pm m$ )**

Сроки (сутки)	Показатель			Показатель		
	Абсолютная масса (мг)			Длина (мм)		
	Правая	Левая	Ка (%)	Правая	Левая	Ка (%)
7	$10,92 \pm 0,09^*$	$10,54 \pm 0,20^*$	$1,77 \pm 1,11$	$4,27 \pm 0,08^*$	$3,42 \pm 0,05^*$	$11,04 \pm 1,05$
15	$11,11 \pm 0,12^*$	$10,84 \pm 0,09^*$	$1,20 \pm 0,80$	$4,37 \pm 0,06^*$	$3,80 \pm 0,08^*$	$6,97 \pm 1,12$
30	$11,17 \pm 0,09^*$	$11,24 \pm 0,12^*$	$-0,31 \pm 0,67$	$4,57 \pm 0,09^*$	$3,65 \pm 0,09$	$11,17 \pm 1,59^*$
90	$10,43 \pm 0,29^*$	$11,67 \pm 0,23$	$-5,61 \pm 1,55^*$	$4,50 \pm 0,05^*$	$3,93 \pm 0,10$	$6,77 \pm 1,39^*$
30+60	$11,83 \pm 0,34$	$11,50 \pm 0,24$	$1,39 \pm 1,96$	$4,45 \pm 0,10^*$	$3,98 \pm 0,04$	$2,46 \pm 0,71$
Сроки (сутки)	Объем ( $mm^3$ )			Ширина (мм)		
	Правая	Левая	Ка (%)	Правая	Левая	Ка (%)
	7	$20,82 \pm 1,54$	$10,22 \pm 0,27$	$33,58 \pm 2,84^*$	$2,35 \pm 0,10$	$1,95 \pm 0,04^*$
15	$22,66 \pm 0,43^*$	$11,53 \pm 0,43^*$	$32,57 \pm 2,34^*$	$2,53 \pm 0,02$	$1,95 \pm 0,09^*$	$13,19 \pm 2,69^*$
30	$25,28 \pm 1,32^*$	$13,34 \pm 0,67^*$	$30,64 \pm 4,15^*$	$2,68 \pm 0,10$	$2,08 \pm 0,06^*$	$13,90 \pm 3,32^*$
90	$23,18 \pm 0,51$	$17,42 \pm 0,60^*$	$14,24 \pm 1,65^*$	$2,45 \pm 0,02^*$	$2,28 \pm 0,08^*$	$3,58 \pm 1,53$
30+60	$27,49 \pm 0,81$	$22,80 \pm 1,07$	$9,45 \pm 2,48$	$2,78 \pm 0,06$	$2,77 \pm 0,09$	$0,45 \pm 2,12$
Сроки (сутки)	Удельный вес ( $mg/mm^3$ )			Толщина (мм)		
	Правая	Левая	Ка (%)	Правая	Левая	Ка (%)
	7	$0,54 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,01^*$	$-31,99 \pm 3,10^*$	$3,95 \pm 0,12^*$	$2,93 \pm 0,05$
15	$0,49 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,04^*$	$-31,46 \pm 2,72^*$	$3,92 \pm 0,07^*$	$2,98 \pm 0,04^*$	$13,51 \pm 1,30^*$
30	$0,45 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,04^*$	$-30,93 \pm 4,10^*$	$3,93 \pm 0,02$	$3,35 \pm 0,08^*$	$8,06 \pm 1,01^*$
90	$0,45 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,03^*$	$-19,64 \pm 3,00^*$	$4,02 \pm 0,07$	$3,72 \pm 0,10$	$3,93 \pm 1,75$
30+60	$0,43 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,03$	$-8,07 \pm 1,96$	$4,25 \pm 0,12$	$3,95 \pm 0,09$	$3,63 \pm 1,40$

**Примечание:** \* - обозначает статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия в сравнении с контролем; Ка - коэффициент асимметрии.

Длина обеих надпочечных желез превышает контроль на 7-е и 15-е сутки наблюдения, на 12,28% и 13,91% правой и на 8,47% и 11,22% левой, соответственно. В дальнейшем статистически значи-

мо длина только правой надпочечной железы больше контроля – на 30-е сутки на 15,61%, на 90-е сутки на 8,00%. Это приводит к достоверному усилению правосторонней асимметрии длины, которая в данный возрастной период у интактных животных нивелируется. Ка на 30-е сутки составил  $11,17 \pm 1,59\%$ , а на 90-е сутки  $6,77 \pm 1,39\%$ . При отмене гидрокортизона через месяц применения, длина правой надпочечной железы остается больше контроля на 6,80%.

Ширина правой надпочечной железы уменьшается в сравнении с контролем только к 90-м суткам наблюдения на 13,02% и равна  $2,45 \pm 0,02$  мм. Ширина левой надпочечной железы статистически значимо меньше контрольных значений на протяжении всего исследования с максимумом отклонений также к 90-м суткам наблюдения. В цифровом эквиваленте отличия составили на 7-е сутки 13,97%, на 15-е сутки 15,83%, на 30-е сутки 10,71%, на 90-е сутки 19,41%. В связи с этим у подопытных животных выражена правосторонняя асимметрия ширины. Достоверные отличия установлены на 15-е и 30-е сутки наблюдения – Ка равен  $13,19 \pm 2,69\%$  и  $13,90 \pm 3,32\%$ , соответственно. По окончании периода реадaptации статистически значимых отличий установлено не было.

Ежедневное введение в организм крыс гидрокортизона приводит к значительному усилению правосторонней асимметрии толщины надпочечных желез, статистически значимому на протяжении первого месяца эксперимента. На 7-е сутки наблюдения Ка составил  $14,68 \pm 2,69\%$ , на 15-е сутки –  $13,51 \pm 1,30\%$ , на 30-е сутки –  $8,06 \pm 1,01\%$ . В связи с этим толщина правой надпочечной железы больше, а левой – меньше контроля. Достоверные отличия установлены на 7-е и 15-е сутки на 11,27% и 9,30% в правой и на 15-е и 30-е сутки на 9,60% и 7,80% в левой железе.

Учитывая, что толщина – главный параметр, влияющий на объем органа, применение гидрокортизона приводит к дезорганизации объема надпочечных желез и статистически значимому усилению правосторонней асимметрии. Объем правой надпочечной железы равнозначно больше контроля на 7-е и 15-е сутки наблюдения – на 27,61% и 27,23%. Объем левой надпочечной железы в эти сроки соответственно меньше на 15,44% и 15,18%. Максимально объем левой надпочечной железы ниже контроля на 90-е сутки наблюдения (на 23,24%). Асимметрия составила на 7-е сутки  $33,58 \pm 2,84\%$ , на 15-е сутки  $32,57 \pm 2,34\%$ , на 30-е сутки  $30,64 \pm 4,15\%$ , на 90-е сутки  $14,24 \pm 1,65\%$ .

Плотность правой надпочечной железы несколько снижена в сравнении с контролем, но различия не достигают границ доверительного интервала ни на одном из сроков исследования. Плотность левой надпочечной железы, напротив, достоверно возрастает, причем процент отклонений также увеличивается с течением времени наблюдения. На 7-е сутки различия составили 17,93%, на 15-е сутки – 30,90%, на 30-е сутки – 33,92%, на 90-е сутки – 38,45%. Левосторонняя асимметрия выражена значительно, чем у интактных животных. Коэффициент асимметрии составил на 7-е сутки  $-31,99 \pm 3,10\%$ , на 15-е сутки  $-31,46 \pm 2,72\%$ , на 30-е сутки  $-30,93 \pm 4,10\%$ , на 90-е сутки  $-19,64 \pm 3,00\%$ .

В группе крыс, которым гидрокортизон вводили только на протяжении 30 дней, по окончании периода реадaptации (90 сутки наблюдения) асимметрия плотности, как и объема, сохраняется, но различия с контролем статистически незначимы.

### **Выводы**

1. Ежедневное внутримышечное введение гидрокортизона ацетата в дозе 21 мг/кг/сутки приводит к статистически значимому изменению органометрических показателей надпочечных желез, нарастающему к 90-м суткам наблюдения.

2. При длительном применении глюкокортикоида возникает левосторонняя асимметрия массы и плотности желез и усиливается правосторонняя асимметрия длины, ширины, толщины и объема органа.

3. Правая надпочечная железа по сравнению с левой более стресс-реактивна к воздействию гидрокортизона, что диктует необходимость ее исследования на микроскопическом и субмикроскопическом уровнях организации.

4. При прекращении введения гидрокортизона через месяц ежедневного применения за последующие два месяца реадaptации происходит нормализация большинства изучаемых параметров.

### **Литература**

1. Рыболовлев, Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлева // Доклады АН СССР. – 1979 – Т. 247. – № 6. – С.1513-1516.

2. Фомина, К.А. Асимметрия долей щитовидной железы белых крыс / К.А. Фомина // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2010. – Том 146, Ч. V. – С. 206.

3. Алябьев, Ф.В. Асимметрия морфометрических показателей надпочечников человека в различных возрастных группах / Ф.В. Алябьев, Ю.М. Падепов // *Морфология*. – 2004. – Том 125, № 2. – С. 61-63.

#### Резюме

**Фомина К.А., Стадник К.В.** Структурные преобразования надпочечных желез крыс при воздействии на их организм гидрокортизона.

Приведены результаты анатомо-экспериментального исследования воздействия гидрокортизона ацетата в дозе 21 мг/кг/сутки на структурную организацию надпочечных желез белых крыс-самцов половозрелого возраста. Установлена статистически значимая левосторонняя асимметрия массы и плотности желез. Усиливается правосторонняя асимметрия длины, ширины, толщины и объема органа. Изменения нивелируются после прекращения введения гидрокортизона в течение 2-х месяцев. Правая надпочечная железа по сравнению с левой более стресс-реактивна.

**Ключевые слова:** надпочечные железы, органометрические параметры, асимметрия, гидрокортизон.

#### Summary

**Fomina K.A., Stadnik K.V.** Structural transformations of the adrenal glands of rats under the influence of hydrocortisone on their body.

The results of an anatomical and experimental study of the effect of hydrocortisone acetate at a dose of 21 mg/kg/day on the structural organization of the adrenal glands of Mature white male rats are presented. A statistically significant left-sided asymmetry of the mass and density of the glands was established. The right-sided asymmetry of the length, width, thickness and volume of the organ increases. Changes are leveled after discontinuation of hydrocortisone administration for 2 months. The right adrenal gland is more stress-reactive than the left.

**Key words:** adrenal glands, organometric parameters, asymmetry, hydrocortisone.

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

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПРОБЛЕМЫ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
И КЛИНИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ**

## **ЗНАЧЕНИЕ ЭЛАСТОГРАФИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРОСТАТЫ**

**Х.А. Азаб, А.В. Торба, О.Д. Рябцева, В.В. Родович**  
*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

### **Введение**

Рак простаты (РПЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака у мужчин и занимает второе место в мире по злокачественным опухолям. С улучшением скрининга ПСА и увеличением продолжительности жизни частота выявления РПЖ в последнее десятилетие неуклонно увеличивались [1, 2, 3]. В настоящее время основные методы диагностики (ПСА и пальцевое ректальное исследование (DRE) хорошо дополняются диагностической визуализацией (УЗИ и МРТ. Тем не менее, 85% РПЖ является мультифокальным и прогрессирует вдоль капсулы простаты, и может не проявляться в виде четко определенного узелка, как другие злокачественные опухоли [4], поэтому трудно точно определить поражения с использованием обычных технологий формирования изображений [4, 5, 6]. В связи с этим необходимо найти новый способ визуализации для скрининга РПЖ. С помощью трансректальной эластографии в реальном времени (ТРР) можно оценить различия в деформации ткани, возникающей при сжатии. ТРР призван, прежде всего, дифференцировать доброкачественные и злокачественные ткани [7, 8]. Как новый метод биомеханики, ТРР восполняет недостаток обычного режима ультразвуковой визуализации с лучшей диагностической ценностью для РПЖ. Тем не менее, остается неясным, как использовать ТРР в качестве рутинного метода [9].

Систематическая биопсия под контролем ультразвука остается золотым стандартом для диагностики РПЖ [3]. Повышенный уровень ПСА и/или изменения при пальпации были основанием для проведения биопсии ранее. Однако специфичность повышенного уровня ПСА низкая, поскольку доброкачественные состояния, включая доброкачественную гиперплазию предстательной железы, простатит и другие незлокачественные поражения, также могут приводить к повышению уровня ПСА. Следовательно,

повышенный уровень ПСА в качестве показателя биопсии приведет к большому количеству ненужных биопсий.

**Целью** настоящего исследования - оценить диагностическую ценность ТРР в диагностике РПЖ для пациентов с повышенным ПСА, и предоставить статистические доказательства значения трансректальной эластографии в реальном времени в выборе пациентов для биопсии.

### **Материалы и методы исследования**

С августа 2012 года по октябрь 2019 года 352 пациента с ПСА  $\geq 4$  нг/мл подверглись биопсии простаты в ГУ «Луганский рекспубликанский клинический диспансер» ЛНР. Диагнозы были подтверждены патологическим исследованием после биопсии, и патологический диагноз был поставлен одним опытным патологом. Критерии включения для пациентов были следующими: (1) возраст  $\leq 80$  и отсутствие увеличенных периферических лимфатических узлов на УЗИ; (2) операция простаты не проводилась ранее; (3) пациенты не возражали против проведения ТРР. В целом, 195 пациентов были включены в настоящее исследование, и 3 пациента были исключены из-за ненадежной визуализации (изображения ТРР не включали ткань предстательной железы полностью). Возраст пациентов составлял от 48 до 80 лет (средний возраст  $66,8 \pm 7,2$  года). ПСА варьировалась от 4 нг / мл до 98,4 нг/мл (медиана, 9,9 нг / мл), а объем простаты варьировался от 11 мл до 113 мл (медиана, 45 мл).

*Изучение эластичность предстательной железы.* ТРР были выполнены на установке современного поколения с трансректальным датчиком переменной частоты 7 – 12 МГц. Все больные укладывались в левом боковом положении с сгибанием бедра в коленных суставах. Капсула предстательной железы, симметрия, внутреннее эхо и границы органа визуализировались с помощью обычного ультразвука. Затем наблюдали состояние кровотока с помощью цветного и энергетического доплера и Измеряли объем простаты одновременно. Затем запускался режим ТРР. Каждое сечение проводилось от верхушки до дна. Изображения ТРР были получали в поперечной плоскости со скоростью до 10 кадров в секунду с фокусировкой на глубине 1,5 см от поверхности датчика. Область интереса ТРР размещали приблизительно в 1 см от края самого большого поперечного размера. Исследователь вручную создавал небольшое сжатие и декомпрессию ткани предстательной железы с помощью датчика. Под контролем качественной планки на мониторе

в процессе сжатия и декомпрессии давление и направление ручной вибрации корректировались до стабильных, воспроизводимых изображений (простатическая капсула была четкой, гладкой и симметричной при отображаемой панелью монитора давления). Как правило, проводилось до 4 аналогичных маневра на каждое изображение ТРР. Изображения были сохранены в системе для дальнейшего анализа на рабочей станции. Каждого пациента обследовали примерно от 7 до 10 минут.

*Анализ изображений и оценка ТРР.* Все изображения были интерпретированы двумя врачами, и оба они не знали оценки друг друга и результаты патологического исследования. Два результата для оценки ТРР были использованы для оценки воспроизводимости одним врачом. Первая оценка ТРР одного врача и оценка ТРР второго использовались для оценки воспроизводимости между наблюдателями.

Стандарт интерпретации TRTE был следующим снижением: оценка 1: не было синей области или синих звезд в наружных участках железы; оценка 2: мозаичная или небольшая симметричная синяя область в наружных отделах железы или синяя область меньше 5 мм в диаметре; оценка 3: небольшая симметричная синяя область в обеих наружных зонах, диаметр синей области  $\geq 5$  мм; оценка 4: асимметричные синие области диаметром по  $\geq 5$  мм; оценка 5: асимметричные синие области в двусторонних наружных железах занимают более 50% (синяя область  $\geq 50\%$  площади железы).

*Биопсия простаты.* Все пациенты подвергались трансперинеальной биопсии простаты под контролем УЗИ. Для пациентов с объемом предстательной железы  $\leq 30$  мл, 8-ядерный была выполнена биопсия (одно ядро в вершине, середина и основание). Для пациентов, у которых объем простаты варьировалось от 30 мл до 50 мл, 10-ядерная биопсия была выполнена, а при объеме  $\geq 50$  мл, - 12-ядерная биопсия.

Различия в количественных данных были проведены с независимым t-тестом. Внутри- и воспроизводимость между наблюдателями оценивалась с использованием анализа коэффициента корреляции. Анализ кривой ошибок (ROC) проводился для оценки диагностической эффективности оценки ТРР в дифференциации доброкачественных процессов и РПЖ по наилучшему значению порогового значения (cut-off point). Критерий хи-квадрат использовался для оценки точности между двумя группами в пределах каждого уровня ПСА (4-10 нг / мл и  $> 10$  нг / мл). Статистический анализ про-

водился с использованием пакета программного обеспечения SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).  $P < 0,05$  считалось статистически значимым.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

В целом, 51 из 195 пациентов (26,2%) были диагностированы как РПЖ. Гистологически и показатель Глисона варьировался от 4 до 9. 7,9% (3/38) пациентов с оценкой 1 и 16,7% (13/78) пациентов с оценкой 2 имели РПЖ. 63,3% (19/30) пациентов с оценкой 3 и 56,8% (25/44) пациентов с оценкой 4 были доброкачественными. Ни один из 5 пациентов в этой группе с 5 баллами не был доброкачественным. ТРР баллы для РПЖ и доброкачественных состояний были  $3,20 \pm 1,11$  (диапазон: 1-5) и  $2,24 \pm 1,01$  (диапазон: 1-4) соответственно. Средний балл по шкале ТРР при РПЖ был значительно выше, чем при доброкачественных состояниях ( $P < 0,001$ ). Анализ кривой ROC показал, что площадь под кривой (AUC) для ТРР составляла 0,729 (95% ДИ: 0,648, 0,810). Наилучшее значение порогового значения. Оценка ТРР составила 3. Чувствительность, специфичность, точность диагностики РПЖ составили 68,6% (35/51), 69,4% (100/144) и 69,2% (135/195) соответственно. При разделении пациентов на три группы в соответствии с объемам их простаты, для объема  $\leq 30$  мл, AUC составляла 0,679 (95% ДИ: 0,512, 0,846); для объема от 30 до 50 мл 0,709 (95% ДИ: 0,590, 0,827); для объема  $\geq 50$  мл 0,849 (95% ДИ: 0,720, 0,979). Точность ТРР в группе объемом  $\leq 30$  мл была значительно выше, чем в группе объемом  $\geq 50$  мл и в группе 30-50 мл (76,9% против 65,0% и 76,9% против 71,4%, обе  $P < 0,001$ ). Не было достоверных различий между группой с объемом  $\geq 50$  мл и группой с 30-50 мл в точности ТРР ( $P = 0,175$ ).

При делении пациентов на две группы по уровню ПСА для группы  $4 \text{ нг/мл} \leq \text{ПСА} \leq 10 \text{ нг/мл}$  AUC составляла 0,825 (95% ДИ: 0,709, 0,942); для  $\text{ПСА} > 10 \text{ нг/мл}$  0,681 (95% ДИ: 0,571, 0,791). Точность оценки ТРР была выше для ПСА в диапазоне 4-10 нг/мл, чем для  $\text{ПСА} > 10 \text{ нг/мл}$  (85,3% против 66,7%,  $p = 0,002$ ).

Распределение баллов ТРР для РПЖ по шкале Глисона показало, средний балл ТРР составил  $3,40 \pm 1,05$  для Глисона  $< 7$  и  $3,06 \pm 1,15$  для Глисона  $\geq 7$ . Не было значимой разницы между средними баллами для Глисона  $< 7$  и для Глисона  $\geq 7$  ( $P = 0,298$ ). Коэффициенты корреляции были 0,948 ( $P = 0,000$ ) для измерения внутри наблюдателя и 0,725 для измерения между наблюдателями ( $P < 0,001$ ).

УЗИ является наиболее распространенным методом визуализации для прямой визуализации простаты благодаря преимуществам

реального времени визуализация, без излучения и низкой стоимости. Однако трансректальное ультразвуковое исследование не является высокочувствительным или специфичным для диагностики РПЖ [7]. Между тем, цветная и энергетическая доплеровская визуализация существенно не улучшают диагностическую точность [8]. Лишь патологический результат, полученный при трансректальной УЗИ-биопсии, остается основой подтверждения РПЖ [3]. Сообщалось, что в Соединенных Штатах Америки проводится около одного миллиона биопсий в год [10]. Тем не менее, было бесполезно увеличивать частоту выявления РПЖ путем изменения протоколов биопсии, которые направлены на получение увеличенного количества образцов биопсии [11], что может быть связано с ограничением размещения игл для биопсии вслепую [12]. Идеальная технология визуализации должна быть доступной и минимально инвазивной; однако, если биопсия предстательной железы используется в качестве обычной процедуры, она может принести больше осложнений и затрат. В этом отношении требуются дополнительные усилия для улучшения изображения предстательной железы. Эластография использовалась клинически для исследования различных органов, в том числе молочной железы, щитовидной железы и предстательной железы [13-15], так как она была впервые представлена Ophir et al. [15]. TRP в настоящее время в основном используется для дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений предстательной железы и проведения биопсии предстательной железы [6,] в качестве нового ультразвукового метода, и диагностические характеристики идеальны с потенциалом для улучшения диагностики РПЖ. У пациентов с повышенным уровнем ПСА остается неясным, необходимы ли биопсии насыщения. Этот вопрос имеет большое клиническое значение, так как использование TRP может снизить частоту и стоимость биопсии для тех, кто имеет только повышенный уровень ПСА.

Плотность клеток в опухолевой ткани выше, чем в нормальной ткани, что вызывает изменение эластичности ткани. TRP позволяет оценить эластичность ткани с помощью цветовой кодировки, в которой шкала варьируется от красного (мягкий) до синего (жесткий). Kamoi et al. [16] первоначально сообщили, что система градации TRP была полезна для диагностики ПСА, так как была успешно применена для поражения молочной железы и узлов щитовидной железы. При клиническом применении биопсии, управляемой TRP, жесткие участки диаметром

$\geq 5$  мм при визуализации эластичности считались злокачественными. Многие виды рака предстательной железы, обнаруженные при биопсии, не были видны при ТРУЗИ, и многие случаи были изоэхогенными. Поэтому оценка ТРР, основанная на симметрии и распределении эластичности предстательной железы, была предложена для пациентов, имеющих только повышенный уровень ПСА.

В этом исследовании средний балл ТРР при РПЖ был значительно выше, чем при доброкачественных процессах. Чувствительность, специфичность и точность диагностики РПЖ составили 68,6%, 69,4% и 69,2% соответственно. Камоу К. показал относительно сбалансированную чувствительность, специфичность и точность ТРР. До настоящего времени не проводилось исследований взаимосвязи между показателем ТРР и размером поражения простаты. В этом исследовании диагностическое значение показателя ТРР было связано с относительно высоким значением ( $\leq 30$  мл). Диагностическая ценность оценки ТРР была также связана с уровнем ПСА, с относительно высоким значением. Спорным является проведение биопсии у пациентов, у которых уровень ПСА составляет от 4 до 10 нг/мл, хотя с введением ТРР в рутинную клиническую практику возможно решение этого вопроса.

В настоящее время оценка по шкале Глисона является одной из наиболее часто используемых гистологических систем классификации рака простаты, а прогноз рака предстательной железы тесно связан с оценкой по шкале Глисона. Прогрессия и летальность при Глисон 6 были намного ниже, чем Глисон  $\geq 7$ . В некоторых исследованиях [3] сообщалось, что частота выявления рака предстательной железы с более высокой оценкой по шкале Глисона была выше, чем у более низкой оценки по шкале Глисона. В настоящем исследовании не было никаких существенных различий между средними показателями для Глисона  $< 7$  и таковыми для Глисона  $\geq 7$ .

### **Выводы**

Таким образом, новая полуколичественная оценка эластичности простаты с помощью ТРР может служить полезным методом скрининга для пациентов с подозрением на РПЖ, особенно для тех, у кого имеется только повышенный уровень ПСА без клинически значимых признаков.

### *Литература*

1. *Detection and Prognosis of Prostate Cancer Using Blood-Based Biomarkers / Wei Jin, Xiang Fei, Xia Wang [et al.] // Mediators Inflamm. – 2020. – 2020: 8730608. – doi: 10.1155/2020/8730608.*

2. *Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality in the PLCO randomized cancer screening trial / P.F. Pinsky, E. A. Miller, P. Prorok [et al.] // BJU BJU Int. – 2019. – Vol. 123(5). – P. 854-860.*

3. *Impact of PSA threshold and screening interval in prostate cancer screening outcomes – Comparing the Swedish and Finnish ERSPC centres / Lasse Saaramäki, Jonas Hugosson, Teuvo L. Tammela, [et al.] // Eur. Urol Focus. – 2019. – Vol. 5(2). – P. 186-191.*

4. *Yu Wei. Early diagnosis of prostate cancer from the perspective of Chinese physicians / Wei Yu, Liqun Zhou // J. Cancer. – 2020. – Vol. 11 (11). – P. 3264-3273.*

5. *Can epigenetic and inflammatory biomarkers identify clinically aggressive prostate cancer? / Pedro Bargão Santos, Hitendra Patel, Rui Henrique, Ana Félix // World. J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol.11 (2). – P. 43-52.*

6. *Is dynamic contrast enhancement still necessary in multiparametric magnetic resonance for diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / Zhen Liang, Rui Hu, Yongjiao Yang [et al.] // Transl Androl Urol. – 2020. – Vol. 9 (2). – P. 553-573. doi: 10.21037/tau.2020.02.03*

7. *Stiffness of prostate gland measured by transrectal real-time shear wave elastography for detection of prostate cancer: a feasibility study / Yonghao Ji, Litao Ruan, Wei Ren [et al.] // Br. J. Radiol. – 2019. – Vol. 92 (1097). doi: 10.1259/bjr.20180970*

8. *Ultrasound real-time tissue elastography improves the diagnostic performance of the Acr thyroid imaging reporting and data system in differentiating malignant from benign thyroid nodules: a summary of 1525 thyroid nodules / Shufang Pei, Bin Zhang, Shuzhen Cong [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2020. – P. 1749351. doi: 10.1155/2020/1749351*

9. *Ting-Ting Shen. Impact of a novel ultrasound microvascular imaging and elastography on prostate cancer classification / Ting-Ting Shen, Jun-Li Xue // Transl Androl Urol. – 2019. – Vol. 8(6). – P. 696-702.*

10. *Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare / S. Loeb, H.B. Carter, S.I. Berndt [et al.] // J. Urol. – 2011. – Vol. 186. – P. 1830-1834.*

11. *Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less / F. Aigner, L. Pallwein, D. Junker [et al.] // J. Urol. – 2010. – Vol. 184. – P. 913-917*

12. *Cochlin D.L. Elastography in the detection of prostatic cancer / D.L. Cochlin, R.H. Ganatra, D.F. Griffiths // Clin Radiol. – 2002. – Vol. 57. – P. 1014-1020.*

13. *Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score / E.D. Nelson, C.B. Satoroff, L.G. Gomella, E.J. Halpern // Urology. – 2007. – Vol. 70. – P. 1136-1140.*

14. *Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy / B.R. Lane, C.D. Zippe, R. Abouassaly [et al.] // J. Urol. – 2008. – Vol. 179. – P. 1746-1750.*

15. *Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues* / J. Ophir, I. Cespedes, H. Ponnekanti [et al.] // *Ultrason Imaging*. – 1991. – Vol. 13. – P. 111-134.

16. *The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer* / K. Kamoi, K. Okihara, A. Ochiai [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1025-1032.

17. *Real-time elastography in the diagnosis of prostate tumor* / F.S. Ferrari, A. Scorzelli, A. Megliola [et al.] // *J. Ultrasound*. – 2009. – Vol. 12. – P. 22-31.

#### Резюме

**Азаб Х.А., Торба А. В., Рябцева О. Д., Родович В. В.** *Значение эластографии в реальном времени в диагностике рака простаты.*

Цель: оценить клиническую значимость трансректальной эластографии в реальном времени (ТРП) в диагностике рака предстательной железы (РПЖ). В исследование были включены 195 пациентов с повышенным уровнем ПСА. Анализ кривой ошибок (ROC) проводился для оценки диагностической эффективности оценки ТРП. Баллы ТРП у пациентов с РПЖ и доброкачественным состоянием составляли  $3,20 \pm 1,11$  (диапазон: 1-5) и  $2,24 \pm 1,01$  (диапазон: 1-4), соответственно ( $P < 0,001$ ). Наилучшее пороговое значение показателя ТРП составило 3, а чувствительность, специфичность, точность в диагностике РПЖ составили 68,6% (35/51), 69,4% (100/144) и 69,2% (135/195), соответственно. Точность ТРП при объеме ПЖ  $\leq 30$  мл была значительно выше, чем в группе объема  $\geq 50$  мл и в группе 30-50 мл (76,9% против 65,0% и 76,9% против 71,4%, в обеих группах  $P < 0,001$ ). Точность оценки ТРП была выше для пациентов с ПСА в диапазоне 4-10 нг/мл, чем для пациентов с ПСА  $> 10$  нг/мл (85,3% против 66,7%,  $P = 0,002$ ). Полуколичественная оценка жесткости предстательной железы пациентов, может служить полезным методом скрининга для пациентов с подозрением РПЖ, особенно для тех, у кого повышенный уровень ПСА не сопровождается клиническими проявлениями.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, трансректальная эластография в реальном времени.

#### Summary

**Azab H.A., Torba A.V., Ryabtseva O.D., Rodovich V.V.** *The importance of real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer.*

Objective: To evaluate the clinical significance of real-time transrectal elastography (TRP) in the diagnosis of prostate cancer (PCa). The study included 195 patients with elevated PSA levels. An error curve analysis (ROC) was performed to evaluate the diagnostic effectiveness of the TRP evaluation. TRP scores in patients with prostate cancer and benign condition were  $3.20 \pm 1.11$  (range: 1-5) and  $2.24 \pm 1.01$  (range: 1-4), respectively ( $P < 0.001$ ). The best threshold value for TRP was 3, and the sensitivity, specificity, and accuracy in the diagnosis of prostate cancer were 68.6% (35/51), 69.4% (100/144), and 69.2% (135/195), respectively. The accuracy of TRP with a pancreatic volume  $\leq 30$  ml was significantly higher than in the volume group  $\geq 50$  ml and in the 30-50 ml group (76.9% versus 65.0% and 76.9% versus 71.4%, in both groups  $P < 0.001$ ). The accuracy of the TRP assessment was higher for patients with PSA in the range of 4-10 ng / ml than for patients with PSA  $> 10$  ng / ml (85.3% versus 66.7%,  $P = 0.002$ ). A semi-quantitative assessment of stiffness of the prostate gland of patients can be a useful screening method for patients with suspected PCa, especially for those with elevated PSA levels not accompanied by clinical manifestations.

**Key words:** prostate cancer, real-time transrectal elastography.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Л.А. Шкондин*

**ОКСИД АЗОТА УЧАСТВУЕТ В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА  
ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА****Е.А. Благодаренко***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Апоптоз является сложным по регуляции процессом. Количество триггерных механизмов, сигнальных путей и мессенджеров этого механизма довольно велико [1]. В последнее время активно изучается роль оксида азота в сигнальных механизмах активации апоптоза [2, 3]. При этом данные остаются противоречивые. По данным литературы в разных отделах почек представлены все 3 изоформы NO-синтазы и продуцируемый ими оксид азота играет одну из ключевых ролей в физиологии почки [4].

Также ещё малоисследованным остаётся вопрос о влиянии опиоидов на регуляцию триггерных механизмов апоптоза. В литературе имеются данные как об активирующем, так и об ингибирующем влиянии опиоидов на этот процесс [5, 6].

**Цель работы** Выявить влияние даларгина (синтетического лей-энкефалина) на NO-зависимый механизм активации апоптоза в условиях гипертрофии единственной почки после односторонней нефрэктомии.

**Материалы и методы исследования**

Эксперимент был проведен на 80 крысах-самцах линии Вистар 16-недельного возраста. Левостороннюю нефрэктомию производили под гексеналовым наркозом в стерильных условиях. Для исследования динамики изменений животные забивались в срок 3, 7 и 14 суток после операции. Вторая серия эксперимента включала внутрибрюшинное введение интактным и нефрэктомизированным животным даларгина (синтетический лей-энкефалин) в дозе 100 мкг/кг веса в течение 3, 7 и 14 суток эксперимента.

Контролем служили интактные крысы соответствующего возраста, которых содержали в аналогичных условиях. Животные забивались декапитацией.

Нами был применен удобный, точный и дешевый метод спектрофотометрического определения фрагментации ДНК [7, 8] в модификации [9]. Метод основан на цветной реакции с дифениламиновым реагентом, механизм которой описан в работе [10].

Продукция оксида азота оценивалась по содержанию его стабильных метаболитов: нитритов и нитратов. Метод определения нитритов основан на спектрофотометрическом измерении азосоединений, которые образуются при реакции нитритов с реактивом Гриса в кислотной среде. Но эта реакция специфична только для нитритов. Поэтому содержание нитратов определялось после их восстановления в нитриты цинковой пылью и диазотированием реактивом Гриса в одном этапе анализа [11]. После определения оптической плотности проб по калибровочным кривым находили количество  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  и по формуле рассчитывали содержащее нитратов и нитритов. Уровень оксида азота в ткани складывался как сумма  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  [12].

Все результаты статистически обрабатывались на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel. Для вычисления вероятности результатов (P) пользовались таблицей Стьюдента-Фишера. Результаты оценивались как достоверные при  $P < 0,05$ .

### Полученные результаты и их обсуждение

Во все сроки исследуемого послеоперационного периода выявлено статистически значимое повышение уровня фрагментированной ДНК в ткани гипертрофирующейся единственной почки (рис. 1). В срок 7 и 14 суток повышение было наибольшим. Это указывает на активацию апоптоза в условиях усиленной пролиферации.

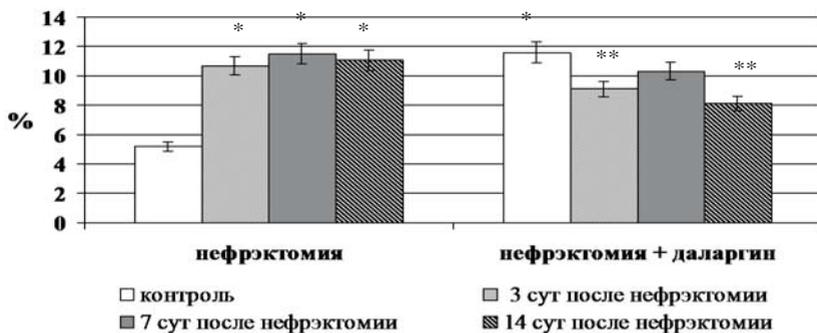


Рис. 1. Уровень фрагментации ДНК в ткани почек при гипертрофии единственной почки крыс после односторонней нефрэктомии, а также при введении даларгина. (в рис. 1-2 \* - достоверное различие с контролем)

без даларгина при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверное различие с соответствующей серией без даларгина при  $p < 0,05$ .)

Содержание оксида азота в ткани единственной почки также значительно повышалось, более чем в два раза на 3 и 7 сутки, снижаясь на 14 сутки, но оставаясь повышенным по сравнению с контролем (рис 2).

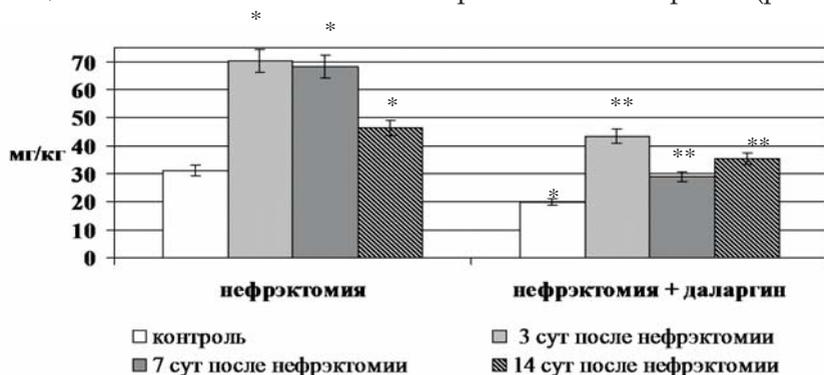


Рис. 2. Уровень NO в ткани почек при гипертрофии единственной почки крыс после односторонней нефрэктомии, а также при введении даларгина.

При этом наблюдается значимое уменьшение доли  $\text{NO}_2^-$  в общем количестве оксида азота (сумма  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ ) во все сроки послеоперационного периода с пиком снижения на 7 сутки (таблица).

Таблица

Доля  $\text{NO}_2^-$  (%) в общем количестве оксида азота в ткани почек крыс после односторонней нефрэктомии в разные сроки после операции

Серии эксперимента	Контроль	3 суток	7 суток	14 суток
Без даларгина	6,05±0,52	1,53±0,11*	0,69±0,06*	2,13±0,18*
С даларгином	2,49±0,23*	3,78±0,33**	5,11±0,39**	4,18±0,38**

Примечание: \* - достоверное различие с контролем без даларгина при  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверное различие с соответствующей серией без даларгина при  $p < 0,05$ .

Это указывает на активацию перекисных процессов в клетках, что способствует переходу большей доли NO в пероксинитрит, который оказывает цитотоксическое, проапоптотическое воздействие на клетку [3]. Таким образом, наши исследования показывают,

что в активации апоптоза при гипертрофии единственной почки участвует NO – зависимый механизм.

Введение даларгина интактным животным вызывало некоторое снижение общего NO в ткани почек (рис. 2), но при этом наблюдалось значительное падение доли  $\text{NO}_2^-$  в общем азоте до уровня аналогичному как при активации апоптоза после односторонней нефрэктомии (таб. 1), как в процентном отношении, так и в абсолютном значении. И действительно, нами было выявлено значимое повышение фрагментации ДНК в ткани почек крыс, которым вводился даларгин (рис. 1), что указывает на активацию апоптоза под действием даларгина. В условиях гипертрофии единственной почки эффект даларгина оказался полностью противоположным. У крыс, которым вводился даларгин в течении послеоперационного периода, выявлено значимое снижение фрагментации ДНК, то есть снижение активности процессов апоптоза (рис. 1). Соответствующие изменения выявлены и в содержании NO. Даларгин вызывал снижение повышенного уровня NO, приближая его значения к контрольным (рис. 2). Доля  $\text{NO}_2^-$  под действием даларгина повышалась по сравнению с соответствующими сроками послеоперационного периода в серии без введения даларгина, т.е. также способствовал приближению этого показателя к контрольным значениям (таблица).

Показатель корреляционной связи между изменением уровня фрагментации ДНК и суммарным содержанием метаболитов оксида азота в ткани гипертрофирующихся почек составил +0,81. Связь фрагментации ДНК с изменением доли  $\text{NO}_2^-$  была отрицательной -0,98.

### **Выводы**

1. Таким образом нами установлено, что в условиях гипертрофии единственной почки после односторонней нефрэктомии в почечной ткани происходит активация апоптоза с участием NO – зависимого механизма.

2. Даларгин способен оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на механизмы активации апоптоза, в частности на NO – зависимый механизм. При этом даларгин вызывает снижение продукции NO, т.е. подавление активности NO-синтазы.

3. Активирующий либо ингибирующий эффект даларгина на апоптоз зависит от функционального состояния ткани и осуществляется путем модуляции процессов перекисного окисления, способствующих превращению NO в пероксинитрит .

## Литература

1. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель / В.С. Новиков.- СПб.: Наука, 1996.- 186 с.
2. Baylis C. Nitric oxide in renal physiology and pathophysiology / C. Baylis, J. Bloch // *Nephrol Dial Transplant.*- 1996. -№ 11. - P. 55-57.
3. Данилович Ю.В. Взаимосвязь образования NO и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и их роль в регуляции ионного гомеостаза клеток / Ю.В. Данилович // *Украинский биохимический журнал* - 2001. - Т.73, №3. - С. 5-20.
4. Nitric oxide in the developing kidney / M.J. Solhaug, L.D. Balleve, J.-P. Guignard [et al.] // *Pediatr.Nephrol.*- 1996.- Vol.10, № 4.- P. 529-539.
5. *mu*-Opioid receptor activates signaling pathways implicated in cell survival and translational control / R.D. Polakiewicz, S.M. Schieferl, A.C. Gingras [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 1998. - Vol.273, №36. - P. 23534-23541.
6. Morphine modulates proliferation of kidney fibroblasts / P.C. Singhal, P. Sharma, V. Sanwal [et al.] // *Kidney Int.* - 1998. - Vol.53, №2. - P. 350-357.
7. Messmer U.K. Basic fibroblast growth factor selectively enhances TNF - induced apoptotic cell death in glomerular endothelial cells / U.K. Messmer, A.B. Verena // *Biochem. I.* - 1996. - Vol.319. - P. 299-305.
8. Komatsu N. Depletion of intracellular NAD + and ATP levels during Ricin-induced apoptosis through the specific ribosomal inactivation results in the cytolysis of U 937 cells / N. Komatsu, M. Nakagawa, T. Oda // *Biochem. I.* - 2000. - Vol. 128. - P. 463-470.
9. Орлова Е.А. Определение фрагментации ДНК в клетках почечной ткани / Е.А. Орлова, В.Н. Комаревцев // *Акт. проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии и мед. генетики.* - 2001. - Вып. 6. - С. 206 - 209.
10. Методы исследования нуклеиновых кислот / Под редакцией А.Н.Белозерского. - М., 1970. - С. 7-9.
11. Analysis of nitrate, nitrite and [<sup>15</sup>N]nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski [et al.] // *Anal. Biochem.* - 1982. - № 126. - P. 131-138.
12. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани почек при экспериментальной острой почечной недостаточности / Е.А. Орлова // *Український журнал екстремальної медицини.* - 2001. - Т. 3, №1. - С. 72-74.

## Резюме

**Благодаренко Е.А.** Оксид азота участвует в регуляции апоптоза под влиянием лей-энкефалина.

Изучалась активация апоптоза при гипертрофии единственной почки после левосторонней нефрэктомии. Во второй серии эксперимента в течении послеоперационного периода животным вводился даларгина (синтетический лей-энкефалин) в дозе 100 мкг / кг 1 раз в сутки. Детекция апоптоза была осно-

вана на определении уровня фрагментации ДНК в ткани почки. Изучалась активность NO-зависимого внутриклеточного сигнального пути на основе определения изменений содержания стойких метаболитов оксида азота - NO<sub>2</sub> / NO<sub>3</sub> в ткани единственной почки. Введение даларгина способствовало снижению уровня фрагментации ДНК и содержания оксида азота в ткани гипертрофированной почки. Таким образом обнаружено ингибирующее влияние даларгина (синтетического лей-энкефалина) на триггерные механизмы апоптоза при данной модели. А в условиях физиологического покоя введение даларгина интактным животным способствовало активации апоптоза путем усиления перекисных процессов в ткани почек.

**Ключевые слова:** нефрэктомия; апоптоз; оксид азота; даларгина.

### Summary

**Blagodarenko E.A.** *Nitrogen oxide is involved in apoptosis regulation under the leu-enkephaline influence.*

Activation of apoptosis was studied at a hypertrophy of a unique kidney after a left-hand nephrectomy. In the second series of experiment during the postoperative period by an animal dalarginum (synthetic leu - enkephaline) was entered in a dose of 100 mcg/kg 1 time in day. Detection of apoptosis was based on definition of a level of DNA fragmentation in a tissue of a kidney. Activity of a NO-dependent endocellular signal pathway was studied on the basis of definition of changes of the contents of proof metabolites of oxide of nitrogen - NO<sub>2</sub> / NO<sub>3</sub> in a tissue of unique kidney which hypertrophies. Injection of dalarginum promoted downstroke of a DNA fragmentation level and contents of oxide of nitrogen in a tissue of a hypertrophied kidney. Inhibiting influence of dalarginum (synthetic leu - enkephaline) on trigger mechanisms of apoptosis thus is revealed at the given model. Moreover, in conditions of physiological rest introduction of dalarginum promoted activation of apoptosis by intensifying of oxidative processes in a tissue of kidneys.

**Key words:** nephrectomy; apoptosis; Nitric oxide; dalargin.

*Рецензент: к.мед.н., доц. Е.А. Холина*

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19. АБСТРАКЦИИ И РЕАЛЬНОСТЬ

И.Л. Землянский

ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

### Введение

Многочисленные публикации последних десятилетий [4-9] свидетельствуют о востребованности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике различных заболеваний легких, таких как пневмоторакс, отек легких, пневмония, эмфизема, периферические объемные образования, заболевания плевры. Все чаще УЗИ используется в критической ситуации для экстренной диагностики данных нозологических форм, так как доступность компьютерной томографии (КТ) при оказании неотложной помощи ограничена [10-14].

В связи со сложившейся эпидемиологической обстановкой, УЗИ легких в диагностике пневмонии при COVID-19 оказалось неопределимо важным. Основными преимуществами данного метода являются его доступность, отсутствие лучевой нагрузки, получение изображения в реальном времени, возможность частого мониторинга динамики пневмонии [15-17]. Несмотря на то, что КТ считается «золотым стандартом» для выявления пневмонии при COVID-19, её использование нежелательно в проведении диагностического поиска у ослабленного контингента больных с подозрением на пневмонию из-за высокой дозы облучения. Кроме того, УЗИ лёгких может проводиться у постели больного для пациентов в тяжелом состоянии [1, 2, 4].

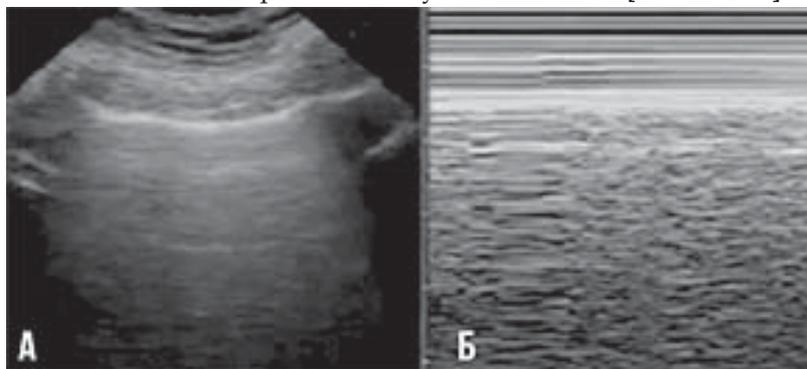
**Цель работы:** мы считаем, что опыт ведущих специалистов ультразвуковой диагностики из Китая, которые первыми столкнулись с необходимостью визуализации лёгких у больных COVID-19, будет полезен медицинскому сообществу республики. А возможность проанализировать ультразвуковую семиотику, сопоставляя с клинической картиной, поможет в практической работе.

### Материалы и методы исследования

В норме ультразвук не проходит через анатомические образования, заполненные газом, и далее плевры лёгочная паренхима не

видна. Визуализации доступны такие структуры, как подкожная жировая клетчатка в виде гипоехогенного слоя, ребра с хорошо выраженной акустической тенью, плевральная линия (париетальная и висцеральная плевры) и собственно воздушная легочная ткань, которая представлена гиперэхогенными горизонтальными линиями параллельно и на равных промежутках от плевры и друг от друга. Эти образования называют *A-линиями* или «*повторным эхо*», представляющие собой реверберационные артефакты. Дело в том, что ультразвуковая волна дважды проходит расстояние и дважды отражается от воздуха в легких и возвращается к датчику, а ультразвуковой прибор регистрирует этот процесс как усиление первого сигнала. В результате постоянно повторяющегося процесса на сонограмме фиксируется ультразвуковое изображения в виде эхопозитивных, концентрических линий [1, 2, 3].

Визуализация плевральной линии (сразу под плотной костной структурой рёбер) с успехом используется в оценке состояния органов дыхания. Так, например, наличие плевральной линии является одним из признаков отсутствия пневмоторакса [3, 5, 6]. Пневмоторакс и плевральный выпот не характерны для COVID-19 (рис.1). Плевральная линия движется синхронно с дыханием, и эти движения получили название *скольжение легких*. Использование высокочастотных датчиков (>10 МГц) и М-режима (симптом «береговой линии») облегчает оценку скольжения, которое в совокупности с *A-линиями* и единичными *B-линиями* представляют собой картину нормального или избыточного содержания воздуха в альвеолах [8, 13, 21, 22].



**Рис. 1.** Отсутствие *B-линии* (А) в *B-режиме* и, визуализации «береговой линии» (Б) в *M-режиме* при пневмотораксе.

В-линии – вертикальные гиперэхогенные линии, которые начинаются от плевры или субплевральной консолидации (рис. 2, рис. 3), двигаются вместе с ней, чётко определены и достигают границы экрана.



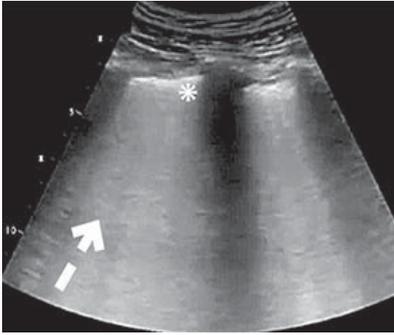
Рис. 2. В-линии.



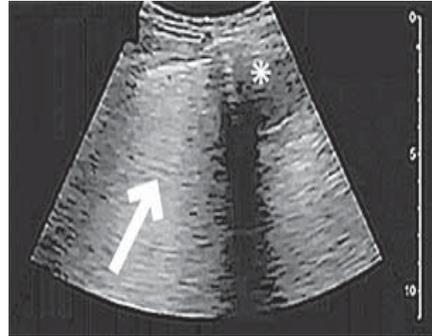
Рис. 3. Массивная субплевральная консолидация.

Они чаще выявляются в нижелатеральных и наддиафрагмальных отделах легких. В этом случае основным физическим элементом формирования В-линий выступает уплотнение междольковой перегородки за счет компрессии печенью извне [25, 27]. Поэтому количество этих ультразвуковых артефактов легких менее пяти, в сочетании с А-линиями, считается клинически незначимым, и свидетельствуют о нормальной аэрации лёгких.

Как известно, воздух и жидкость представляют собой элементы с очень высоким градиентом акустического сопротивления. Поэтому в случае попадания ультразвука на границу между заполненными жидкостью междольковыми промежутками и пока ещё воздушными альвеолами (в последствие с наличием жидкостного субстрата), разница в акустическом импедансе между измененной легочной паренхимой и окружающими тканями уменьшается. Уменьшается воздушность легкого. Это позволяет ультразвуковой волне частично проникать в легочную паренхиму в зоне междольковых перегородок с формированием реверберационных ультразвуковых вертикально направленных сигналов, которые получили название *множественные В-линии* [11, 24, 25, 27-29]. Множественные В-линии считаются ультразвуковым признаком уплотнения интерстициальной стромы легких (рис.4), и их количество увеличивается по мере уменьшения аэрации легких и увеличения плотности легочной ткани (рис.5) [24].



**Рис. 4.** Зоны затенения по типу «матового стекла»: сливающиеся В-линии (стрелка) и неровная линия плевры (звездочка)



**Рис. 5.** Массивная инфильтративная тень: сливающиеся В-линии (стрелка) и изменения плевры (звездочка).

Если воздушность легких продолжает уменьшаться, то это может привести к *консолидации* (*уплотнению*) легочной ткани, что сопровождается появлением возможности ультразвуковой визуализации собственно легочной паренхимы (*гепатизация лёгкого*) [1, 3].

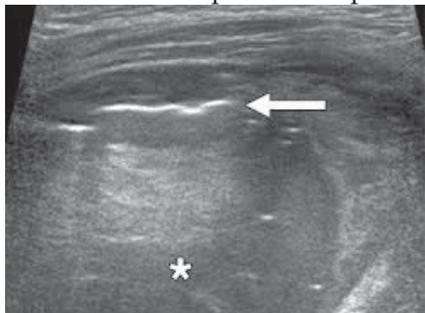
Наличие зон затенения (рис.6) и отсутствие консолидации паренхимы лёгкого являются характерными сонографическими признаками для новой коронавирусной инфекции (НКВИ), которые показывают, что при COVID-19 сохраняется большая воздушность лёгочной ткани по отношению к острому респираторному дистресс синдрому (ОРДС) [1, 2, 3].

Помимо уплотнения легочной ткани, артефактов по типу В-линий, визуализируются линейные гиперэхогенные сигналы, представляющих собой отражение ультразвука от воздуха в бронхах и радиально расходящихся от корня к периферии. Это феномен «воздушной бронхограммы» (рис.7).

Немаловажным является выявление очагов деструкции у больных с пневмонией. При этом в безвоздушном участке визуализируется неправильной формы зона пониженной эхогенности, иногда с гиперэхогенными сигналами в центре. При цветовом доплеровском картировании сосудистый рисунок и феномен «воздушной бронхограммы» в данных участках не определяются [16, 18].

Для оценки соотношения визуализации лёгких и изменений гемодинамики применяется *эхокардиография*. При инфицирова-

нии COVID-19 в первую очередь поражаются эпителиальные клетки легких, а затем интерстиций [1,3]. На более поздних стадиях происходит повреждение эндотелия и сосудов, могут возникать микроэмболии и геморрагии, даже некрозы в легких. Одновременно ухудшается гемодинамика, растет давление в легочной артерии и возникают поражения правых отделов сердца [1, 2, 3].



**Рис. 6.** Плеврит и гепатизация (звёздочка) легкого

**Рис. 7.** Симптом воздушной бронхограммы. В зоне консолидации (гепатизации) виден гиперэхогенный рисунок

### Полученные результаты и их обсуждение

К структурным изменениям паренхимы легких, способным генерировать акустические феномены относятся следующие: увеличение содержания жидкости при отеке, пневмонии [24, 25, 27], увеличение тканевого компонента легочной паренхимы (опухолевый компонент), а также снижение вентиляции и воздушности легких при ателектазе, воспалительной инфильтрации и т.д. [7, 23].

Что касается В-линий, то они встречаются как при различных патологических состояниях в легких, так и в норме, представляя собой неспецифический признак. Поэтому данный артефакт требует целенаправленного исследования с обязательным учетом всего комплекса клинико-лабораторных и инструментальных данных [24, 27].

Коронавирусная инфекция 2019 nCoV в большинстве случаев протекает в форме острой респираторной вирусной инфекции лёгкого течения, проявляясь лишь невыраженной лихорадкой, чувством усталости, быстрой утомляемостью, реже – заложенностью носа, болью в горле, миалгией и диарей, без клинических признаков пневмонии. Инкубационный период COVID-19 составляет

14 дней (в среднем 4 дня). В тяжёлой форме осложняется вирусной пневмонией с ОРДС или дыхательной недостаточностью (ДН). В течение одной недели появляются и нарастают явления гипоксемии, степень которой выражает саму тяжесть ДН. Затем развиваются ОРДС, септический шок, полиорганная недостаточность. Следует отметить, что в первые 2-3 дня начала заболевания гипоксия может быть скрытой (игнорируемой), после чего состояние больного прогрессивно ухудшается до появления признаков выраженной недостаточности оксигенации крови, метаболического ацидоза.

В клиническом анализе крови отмечается нормоцитоз или незначительная лейкопения, лимфоцитопения, повышена скорость оседания эритроцитов. Биохимический анализ крови реагирует повышением С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, коагулопатией. Повышены мышечные и печеночные ферменты. В тяжёлых, критических случаях повышены маркеры воспаления (цитокины).

Вирусная РНК выявляется с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в реальном времени. В качестве образцов для анализа используется мокрота или слизь из верхних дыхательных путей, полученная путём взятия мазка из носоглотки. Тестирование на IgM позволяет определить факт недавнего заражения вирусом, а тестирование на IgG определяет наличие инфекции на более поздних стадиях.

Принимая во внимание клинико-лабораторный комплекс данных, при выполнении ультразвукового исследования необходимо оценить аэрацию лёгочной паренхимы, выявить интерстициальный синдром с признаками умеренной, выраженной, полной или критической потери воздушности лёгких. С учётом ультразвуковой семиотики и клинических проявлений считаем целесообразным умеренную потерю воздушности отнести к I степени нарушения аэрации лёгочной ткани и выделить в ней четыре подгруппы. Причём, I-1 степень нехарактерна для новой короновирусной инфекции (НКВИ), а I - 2-3-4 отражают нарастание клинической симптоматики, являясь некритичными признаками НКВИ:

1) множественные В-линии, отстоящие друг от друга на 5-7 мм и отходящие от линии плевры, сонографически являются признаком умеренной потери воздушности при интерстициальном отёке вследствие утолщения междолевых перегородок;

2) множественные В-линии на неравномерном расстоянии друг от друга, отходящие от плевральной линии с ограниченным сколь-

жением при интерстициальной пневмонии;

3) сливающиеся В-линии, отходящие от больших областей субплевральной консолидации при бронхопневмонии;

4) сливающиеся В-линии, отходящие от линии плевры и визуализируемые в ограниченной части субкостальной области при локализованном альвеолярно-интерстициальном отёке.

Выраженная потеря воздушности возникает при гемодинамическом лёгочном отёке и будет отнесена нами ко II-A степени нарушения аэрации, которая эхографически характеризуется визуализацией сливающихся В-линий, отходящих от плевральной линии и наблюдаемых в нескольких субкостальных областях.

II-B степень наступает при выраженной потере воздушности на фоне диффузного альвеолярного интерстициального синдрома или ОРДС и характеризуется сливающимися В-линиями, отходящими от субплевральных консолидаций и визуализируемые в нескольких субкостальных областях.

III степень - это полная потеря воздушности вследствие консолидации паренхимы, характеризующаяся «гепатизацией» лёгкого.

По данным китайских коллег у 20% пациентов возникает полная потеря воздушности лёгких при тяжёлой пневмонии, вызванной SARS-COV-2, с наличием гиперэхогенного точечного рисунка, связанного с воздушной бронхограммой. Это эхографические признаки критического нарушения аэрации лёгочной ткани, которые, на наш взгляд, можно отнести к IV степени.

По мере уменьшения отека интерстиции интенсивность артефактов снижается [24, 27]. Пристеночная гиперэхогенная линия становится более ровной, а при окончательном восстановлении нормальной воздушности легкого вновь появляются артефакты повторного эха. В этой связи визуализация более глубоких отделов легких в исследуемой области становится невозможной [19, 20, 26, 30].

### **Выводы**

Таким образом, на сегодняшний день достаточно четко определены аспекты ультразвукового исследования легких у больных пневмонией. Если говорить о преимуществах метода, можно выделить такие основные аспекты, как проведение исследования непосредственно у постели пациента, отсутствие лучевой нагрузки, многократный мониторинг в динамике. При наличии клинико-лабораторных данных в зависимости от ультразвуковой картины

можно оценивать тяжесть заболевания и проводить дальнейшую сортировку пациентов. Так, визуализация А-линий даёт право судить об отсутствии интерстициальных изменений и возможности амбулаторного наблюдения с превентивными лечебными мероприятиями. В свою очередь визуализация единичных В-линий в межреберном промежутке, также, указывает на лёгкое течение заболевания с незначительными изменениями интерстиция и амбулаторное лечение пациента. При выявлении гиперэхогенной линии плевры, её утолщения и множественных В-линий больному показана срочная КТ и госпитализация в стационар. Наличие эхографических признаков консолидации в базальных отделах лёгких свидетельствует о тяжелом течении заболевания, выполнении срочной КТ и лечение в условиях реанимационного отделения.

Но, несмотря на это, данный метод имеет много методических и интерпретационных проблем, а именно: недоступность визуализации легких у пациентов с ожирением, невозможность визуализации центральных отделов легких, экранирование воспалительного инфильтрата костными структурами (ключица и лопатка). Кроме того, возможность визуализации зависит от интенсивности и протяженности воспалительного субстрата. Так, очаги максимальным сечением менее 20 мм недоступны для визуализации. Поэтому выполнение ультразвукового исследования должно сочетаться с полным комплексом анамнестических и клинико-лабораторных данных. Как упоминалось ранее, при ультразвуковом исследовании патологии легких встречается большое количество различных артефактов, с учетом которых и формируется соответствующая ультразвуковая картина.

### *Литература*

1. Yangong Chao Dept of CCM, First Hospital of Tsingua University, Chinese Critical Ultrasound Study Group, CCUSG – Ultrasound Imaging Features and Criteria for Clinical Severity of COVID-19 Cases (Ультразвуковые признаки и критерии клинической тяжести пациентов с COVID-19) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.mindray.com/en/static/Mindray\\_in\\_Action\\_to\\_Combat\\_COVID-19.html](http://www.mindray.com/en/static/Mindray_in_Action_to_Combat_COVID-19.html) (21.04.2020).

2. Lina Zhang Dept of Critical Care Medicine, Xiangya Hospital, Central South University - CCUSG – Stratification and Early Warning of Critical Events with Critical Ultrasound (Стратификация пациентов и выявление ранних признаков критических событий с помощью УЗИ) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.mindray.com/en/static/Mindray\\_in\\_Action\\_to\\_Combat\\_COVID-19.html](http://www.mindray.com/en/static/Mindray_in_Action_to_Combat_COVID-19.html) (21.04.2020).

3. Lixia LIU – Deputy Director, Department of Critical Care Medicine? The 4th Hospital of Hebei Medical University Associate Chairman of Chinese Critical Ultrasound Study Group, CCUSG – Clinical Practice with Critical Ultrasound in COVID-19 Management (case presentation) (Клиническая практика и ведение пациентов с помощью УЗИ исследований (презентация клинических случаев)) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.mindray.com/en/static/Mindray\\_in\\_Action\\_to\\_Combat\\_COVID-19.html](http://www.mindray.com/en/static/Mindray_in_Action_to_Combat_COVID-19.html) (21.04.2020).
4. Lichtenstein D.A. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10: 693–698.
5. Шахов Б.Е., Сафонов Д.В. Диагностические возможности трансторакального ультразвукового исследования легких // *Международный журнал экспериментального образования.* 2008; 3–8.
6. Репик В.И. Ультразвуковое исследование в диагностике плеврального выпота // *Ультразвуковая диагностика.* 1996; 3: 62.
7. Volpicelli G. Lung Sonography // *Ultrasound Med.* 2013; 32: 165–171.
8. Volpicelli G. Sonographic diagnosis of pneumothorax // *Intensive Care Med.* 2011; 37: 224–232.
9. Trezzi M., Torzillo D., Ceriani E., Costantino G., Caruso S., Damavandi P.T., Genderini A., Cicardi M., Montano N., Cogliati C. Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: evidence from hemodialysis patients // *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8: 409–415.
10. Guyi W., Xiaoying J. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator-associated pneumonia in critically ill patients // *Critical Care.* 2016; 13054–016.
11. Cortellaro F., Ceriani E., Spinelli M., Campanella C., Bossi I., Coen D., Casazza G., Cogliati C. Lung ultrasound for monitoring cardiogenic pulmonary edema // *Intern. Emerg. Med.* 2016; 1–7.
12. Ye X., Xiao H., Chen B., Zhang S. Accuracy of Lung Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Adult Community-Acquired Pneumonia: Review of the Literature and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2015; 10 (6).
13. Lichtenstein D.A. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10: 693–698.
14. Xirouchaki N., Magkanas E., Vaporidi K., Kondili E., Plataki M., Patrianakos A., Akoumianaki E., Georgopoulos D. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography // *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1488–1493.
15. Nazerian P., Vanni S., Volpicelli G., Gigli C., Zanobetti M., Bartolucci M., Ciavattone A., Lamorte A., Veltri A., Fabbri A., Grifoni S. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism // *Chest.* 2013.
16. Alzahrani S.A., Al-Salamah M.A., Al-Madani W.H., Elbarbary M.A. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia // *Crit. Ultrasound J.* 2017; 9 (1): 6.

17. Unluer E., Karagoz A., Senturk G., Karaman M., Olow K., Bayata S. *Bed-side lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia // Hong Kong Am. J. Emerg. Med.* 2013; 20 (2): 98.
18. Харнас С.С. *Новые технологии в диагностике и лечении больных хирургическими заболеваниями легких и плевры.* М.: Медицина, 2005: 96.
19. Дианова Т.И., Сафонов Д.В. *Ультразвуковой мониторинг и возрастные эхографические особенности внебольничных пневмоний у детей // Современные технологии в медицине.* 2015; 7 (2): 113–119.
20. Boursiani C., Tsolia M., Koumanidou C., Malagari A., Vakaki M., Karapostolakis G., Mazioti A., Alexopoulou E. *Lung ultrasound as first-line examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children // Pediatr. Emerg. Care.* 2017; 33 (1): 62–66.
21. Parlamento S., Copetti R. *Evaluation of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in the ED // Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27: 379–384.
22. Cortellaro F., Colombo S., Coen D., Duca P.G. *Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department // Emerg. Med.* 2012; 29: 19–23.
23. Smargiassi A., Inchingolo R., Soldati G. et al. // *Multidiscip. Respir. Med.* 2013; 8 (1): 55.
24. Gargani L., Frassi F., Soldati G., Tesorio P., Gheorghide M., Picano E. *Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides // Heart Fail.* 2008; 10: 70.
25. Miglioranza M.H., Gargani L., Sant'anna R.T., Rover M.M., Martins V.M., Mantovani A., Weber C., Moraes M.A., Feldman C.J., Kalil RAK., Sicari R., Picano E., Leiria T.L. *Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography // JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013.
26. Long L., Zhao H.T., Zhang Z.Y., Wang G.Y., Zhao H.L. *Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis // Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (3): e5713.
27. Noble V.E., Murray A.F., Capp R., Sylvia-Reardon M.H., Steele D.J.R., Liteplo A. *Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution // Chest.* 2009; 135: 1433–1439.
28. Jambrik Z., Monti S., Coppola V. et. al *Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water // Am. J. Cardiol.* 2004; 10: 1265–1270.
29. Soldati G., Copetti R., Sher S. *Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water // Ultrasound Med.* 2009; 28: 163–174.
30. Vignon P., Chastagner C., Berkane V., Chardac E., Franpois B., Normand S., Bonniard M., Clavel M., Pichon N., Preux P-M., Maubon A., Gastinne H.

*Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography // Crit. Care Med. 2005; 33: 1757–1763.*

#### Резюме

**Землянский И.Л.** *Ультразвуковая диагностика легких у пациентов с COVID-19. Абстракции и реальность.*

В статье представлен обзор библиографических данных об ультразвуковой семиотике пневмоний в зависимости от типа воспалительного инфильтрата. Ввиду безопасности и широкой доступности ультразвуковой диагностики заболеваний лёгких с использованием режима цветного доплеровского картирования, обоснована необходимость использования метода для первичной диагностики, а также мониторинга течения пневмонии при COVID-19 с целью назначения лечения, оценки эффективности терапии и прогноза заболевания. Однако, УЗИ легких не всегда способно обнаружить патологию, вызванную коронавирусной инфекцией. В частности, этот метод исследования эффективен, если поражение находится в латеральной области. Если в центральной – визуализация не всегда будет информативной. Но значимость ультрасонографии лёгких заключается в том, что её можно многократно повторять и при этом отслеживать динамику. Несмотря на то, что до настоящего времени полностью не раскрыты возможности ультразвукового исследования в зависимости от морфологической формы и локализации воспаления, метод может занять надлежащее место в алгоритме инструментальной диагностики больных с поражением паренхимы легких при COVID-19.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, коронавирусная инфекция, первичная диагностика и мониторинг.

#### Summary

**Zemlyansky I.L.** *Ultrasonic lung diagnostics in patients with COVID-19. Abstraction and reality.*

A review of bibliographic data on the ultrasound semiotics of pneumonia depending on the type of inflammatory infiltrate (hypo- and hyperechoic structures of various shapes, lengths, artifacts, A-lines, B-lines) is presented. In view of the safety and wide availability of ultrasound diagnostics of lung diseases using the color Doppler mapping mode, the necessity of using the method for primary diagnostics, as well as monitoring the course of pneumonia with COVID-19, is justified in order to prescribe treatment, evaluate the effectiveness of therapy and prognosis of the disease. However, pulmonary ultrasound is not always able to detect pathology caused by coronavirus infection. In particular, this research method is effective if the lesion is in the lateral region. If in the central - visualization will not always be informative. But the importance of ultrasonography of the lungs lies in the fact that it can be repeated many times and at the same time monitor the dynamics. For computed tomography, this approach is rarely used, only in case of significant changes. Despite the fact that, until now, the possibilities of ultrasound investigation have not been fully disclosed, depending on the morphological form and localization of inflammation, the method can take its rightful place in the algorithm of instrumental diagnostics of patients with pulmonary parenchyma with COVID-19.

**Key words:** ultrasound, coronavirus infection, primary diagnosis and monitoring.

*Рецензент: д.мед.н., доцент Х.А. Азаб*

**МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ  
АРТРИТОМ В ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

**Л.В. Зенина, В.В. Бибик, В.Б. Ковалев, Н.Ф. Зенин, И.С. Ковалева,  
Е.Р. Гуляева, Н.И. Сухоплюева, И.И. Покрышка, О.Н. Литвинова**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных заболеваний, встречающимся в общей популяции с частотой от 0,5 до 2%, характеризующийся стойкой потерей трудоспособности больных, повышением риска развития кардиоваскулярных заболеваний, необходимостью постоянного мониторингирования лабораторных показателей [3-5].

Пик начала заболевания приходится на 30–55 лет [1-3]. В данном возрастном периоде пациенты нередко приобретают или уже имеют и другие сопутствующие заболевания. Для всесторонней оценки состояния больного, страдающего несколькими заболеваниями, нужно учитывать их взаимное влияние, что лежит в основе клинического подхода в медицине – «лечить не болезнь, а больного». В связи с этим, нужно согласиться с мнением ряда авторов, которые считают, что использование термина «мультиморбидность» в применении к конкретному больному более оправданно, поскольку в его основе, в отличие от понятия коморбидности, лежит не заболевание, а конкретный пациент со множеством хронических патологий, равнозначных между собой [1, 3, 5, 7].

Интерес к мультиморбидным состояниям при РА обусловлен их влиянием на выбор тактики лечения, эффективности и безопасности терапии, возможности достижения ремиссии, являющейся ключевым моментом современной стратегии лечения РА до достижения цели – Treat to Target (T2T) [9-10]. По мнению ряда авторов. [2], не учитывая вклад мультиморбидного окружения, невозможно полностью реализовать стратегию T2T, как для организма в целом, так и для РА в частности возможного влияния на качество жизни больных. Сопутствующие заболевания могут появиться до раз-

вития РА, в период обострения или ремиссии, а также могут быть осложнением хронического аутоиммунного воспаления и/или его терапии. Следует учитывать разную степень «взаимодействия» самого РА и сопутствующих заболеваний.

**Цель исследования** – изучить частоту и структуру мультиморбидных заболеваний у больных ревматоидным артритом (РА) в Луганской Народной Республике (ЛНР).

#### **Материал и методы исследования**

Нами проанализированы истории болезни (ИБ) 330 больных РА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУ «Республиканская клиническая больница» ЛНР с 2017 по 2019 годы. Для верификации впервые установленного диагноза применяли классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria). Кроме оценки клинических проявлений, определялись показатели: СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), оценивались данные, включающие рентгенологическое исследование суставов, консультации узких специалистов. Результаты анализа ИБ на первом этапе выполнения работы продемонстрированы в таблице 1.

Анализируя данные таблицы 1 необходимо отметить, что пациенты с мультиморбидными состояниями были старше по возрасту, (41-60 лет и более) чем больные без сопутствующих заболеваний; среди них было больше женщин почти в 5 раз. Мультиморбидность развивалась чаще при продолжительности РА более 3-х – 10 лет.

Все больные, чьи истории болезни были включены в исследование, получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Начало лечения базисными средствами также отражалось на тяжести течения болезни и развития осложнений. Необходимо отметить, что позднее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) приводило к развитию тяжелого течения заболевания с развитием серопозитивного РА: по РФ: 268 пациентов (82,7%) и по анти ЦЦП - 53 больных (23,2%). В 80 случаях (24,4%) впервые были назначены базисные средства спустя 3 года и более от момента установления диагноза). Глюкокортикоиды (ГК) принимали 92,7% больных, что также можно объяснить развитием осложнений и сопутствующих заболеваний при РА.

**Клиническая характеристика больных РА с мультиморбидностью**

Показатель	Число больных n (%), (n =330)
Больные, имеющие мультиморбидные состояния при РА	284 (86,06)
Женщины/мужчины	273/57 (82,6/17,4)
Возраст, годы:	
19-40	39 (11,9)
41-50	60 (18,3)
51-60	120 (36,6)
>60	109 (33,2)
Продолжительность РА:	
до 6 мес	17 (5,2)
6 мес – 2 года	62 (18,9)
3-10 лет	132 (40,24)
>10 лет	117 (35,7)
Серопозитивный РА:	
по РФ	268 из 324 (82,7)
по анти ЦЦП	53 из 228 (23,2)
Внесуставные проявления	112 (34,1)
Лечение метотрексатом	251 (81,5)
Лечение сульфасалазином	52 (15,5)
Лечение другими базисными средствами	27 (8,2)
Начало лечения базисными средствами	
До 6 мес РА	25 (7,6)
До 1 года	128(39)
Через 2 года	95 (29)
Через 3 года и более после установления диагноза	80 (24,4)
Временное прекращение лечения БПВП	163(57,3%)
Прием глюкокортикоидных гормонов в дозе 5 мг.	198 (60,1)
Прием глюкокортикоидных гормонов в дозе 10 мг и более	25 (7,62)

Частота и структура мультиморбидной патологии у больных РА отражены в таблице 2.

**Частота и структура мультиморбидной патологии у больных РА**

Показатель	Число больных, n (%) (n=330)
Пациенты, имеющие мультиморбидные состояния	284 (86,06)
Патология сердечно-сосудистой системы	252 (88,7)
ИБС	88 (30,9)
В том числе:	
ХСН I-II ФК	7 (7,9)
ХСН III-IV ФК	19 (21,6)
Вторичная кардиомиопатия	62 (70,5)
инфаркт миокарда в анамнезе	12 (13,6)
АГ	164 (57,7)
I стадии	10 из (6,1)
II стадии	142 (47,6)
III стадии	12 (7,31)
Ишемический инсульт	2 (1,2)
Патология пищеварительной системы	228 (80,3)
В том числе:	
заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки	113 (39,8)
хронический холецистит	77 (27,1)
хронический панкреатит	47 (16,5)
хронический колит	25 (8,8)
хронический гепатит	16 (5,6)
Заболевания суставов	166 (58,5)
В том числе:	
Полиоостеоартроз	144 (50,7)
подагрический артрит	22 (7,7)
Эндокринная патология	70 (24,6)
В том числе:	
аутоиммунный тиреоидит	8 (4,9)
СД 2-го типа	56 (19,7)
Заболевания мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, хронический цистит)	34 (19,7)
Заболевания органов дыхания	27 (9,5)
В том числе:	
ХОБЛ	6 (2,1)
бронхиальная астма	5 (1,8)
Онкопатология	6 (2,1)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	34 (11,9)

Анализируя данные таблицы 2, необходимо отметить, что ведущее (первое) место по частоте мультиморбидных состояний занимает кардиоваскулярная патология 252 человека (88,7%); по структуре: артериальная гипертензия (АГ) среди всех больных имела у 164 (57,7%) пациентов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 88 больных (30,9%). Наиболее часто отмечается сочетание АГ с ИБС, ХСН, и вторичной кардиомиопатией. На втором месте по частоте развития - патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая регистрировалась у 228 больных (80,3%). По структуре: наиболее часто выявлялись заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки у 113 больных (39,8%). Наличие хронических воспалительных заболеваний ЖКТ, прежде всего эрозивного или язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, является сдерживающим фактором при назначении симптоматической и базисной терапии у больных РА [3-5]. На третьем месте по частоте у 70 больных (24,6%) выявлялась эндокринная патология; по структуре: у 8 пациентов (0,9%) отмечался аутоиммунный тиреоидит, у 56 больных (19,7%) - сахарный диабет второго типа. По значимости мультиморбидных состояний выявлено сочетание РА с ОА. ОА выявлялся у 50,7% больных РА, в основном у пациентов старше 40 лет. У 71,5% больных ОА развился через 1-5 лет после дебюта РА и в 70,1% случаев носил вторичный характер. В 7,7% случаев РА сочетался с подагрическим артритом. Хронические воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей, обострения которых создают сложности при подборе базисной терапии, выявлялись у 34 больных (19,7%). Данная группа заболеваний может служить причиной отмены базисных средств [5,7].

Заболевания органов дыхания встречались относительно редко: у 11 больных (3,9%) отмечена бронхиальная астма и ХОБЛ.

Необходимо отметить, что у обследованных пациентов зафиксировано 163 эпизода временного прекращения приема либо отмены БПВП. У 125 больных (75%) это было обусловлено в основном за счет обострения или присоединения патологии желудочно-кишечного тракта, у 1 больного развитием посттромбофлебитической болезни нижних конечностей, осложнившейся инфекцией мягких тканей. У 34 пациентов - присоединением инфекционных воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей.

У 112 больных (34,1%) отмечено наличие внесуставных проявлений РА, что также способствовало прогрессированию заболевания,

усилению активности процесса.

В результате проведенных исследований выявлено, что в клинической практике у больных с РА необходимо учитывать имеющуюся мультиморбидность, наличие которой влияет на тяжесть течения болезни, степень активности процесса, снижается эффективность и развивается непереносимость проводимой терапии. Наличие мультиморбидной патологии может явиться одним из значимых факторов, которые, возможно, могут влиять на качество и продолжительность жизни больных.

Следовательно, в клинической практике необходимо своевременно выявлять мультиморбидные состояния у больных РА и при составлении плана лечения (лечения до достижения цели) и наблюдения учитывать их наличие, поскольку сопутствующая патология может существенно ухудшать прогноз основного заболевания, и влиять на эффективность проводимого лечения. Лечение больных РА требует взаимодействия и преемственности врачей разных специальностей и уровней практического здравоохранения в ЛНР.

#### **Выводы**

1. В результате проведенного нами исследования установлено, что мультиморбидные состояния часто выявлялись у больных РА (86,06%). По частоте отмечалась в 88,7% патология органов кровообращения. На втором месте наиболее часто выявлялось поражение желудочно-кишечного тракта (80,3%). На третьем месте – эндокринная патология (20,6%). Несколько реже встречались инфекции мочевыводящих путей. В структуре мультиморбидных состояний у больных РА преобладают АГ в сочетании с ИБС АГ, в сочетании с остеоартрозом, сахарным диабетом второго типа.

2. Наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей часто является причиной временной отмены БПВП, либо их замены.

3. **Перспективы дальнейших исследований:** анализ проведенного лечения в динамике до достижения цели, оценка эффективности основных базисных средств, для условий наступления ремиссии заболевания с учетом мультиморбидных состояний

#### **Литература**

1. Белялов Ф. И. Лечение болезней в условиях коморбидности. – [Изд. 11-е]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 512 с.
2. Гордеев А.В. Концепция мультиморбидности в ревматологической

практике / А.В. Гордеев, Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (4). – С.362–365.

3. Каратеев Д.Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 - шаг вперед к ранней диагностике / Д.Е. Каратеев, Ю.А. Олюнин, Е.Л. Лучихина // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 10-15.

4. Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Галушко // Терапевтический архив. – 2015. – № 5. – С. 49.

5. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита - 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №6 (51). – С. 609-622.

6. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите: новые факты и идеи / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология – 2015. – 53. – С. 421- 433.

7. Никитина Н.М. Коморбидность у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53(2). – С. 149.

8. Олюнин Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2016. – № 2. – С. 4-9.

9. Панафидина Н.А. Коморбидность при ревматоидном артрите / Н.А. Панафидина // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (3). – С.283–289.

10. Попкова Т.В. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Consilium medicum. – 2008. – № 10 (11). – С. 128–135.

11. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55(2). – С.138–150.

12. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии / А.А. Абрамкин, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (4). – С.439–448.

13. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity / H. Radner, K. Yoshida, J.S. Smolen, D.H. Solomon // Nat. Rev. Rheumatol. – 2014. – Vol. 10 (4). – С.252-156.

14. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // Evid Based Med. – 2010. – Vol. 15 (6). – С. 165-166. doi:10.1136/ebm1154.

15. *Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease / E. Loza, J.A. Jover, L. Rodriguez, L. Carmona // Semin Arthritis Rheum. - 2009. - Vol. 38. - С.312-319.*

#### Резюме

**Зенина Л.В., Бибик В.В., Ковалев В.Б., Зенин Н.Ф., Ковалева И.С., Гуляева Е.Р., Сухоплюева Н.И., Покрышка И.И., Литвинова О.Н.** *Мультиморбидность у больных ревматоидным артритом в Луганской Народной Республике.*

У больных РА отмечена высокая частота мультиморбидной патологии. В структуре мультиморбидных состояний преобладают артериальная гипертензия в сочетании с ИБС; ИБС в сочетании с остеоартрозом, сахарным диабетом второго типа случаев; поражением желудочно-кишечного тракта, которое наблюдалось практически у всех больных с мультиморбидными состояниями.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; коморбидность; мультиморбидность; сердечно-сосудистая патология; эффективность терапии.

#### Summary

**Zenina L.V., Bibik V.V., Kovalev V.B., Zenin N.F., Kovaleva I.S., Gulyaeva E.R., Sukhoplyueva N.I., Pokryshka I.I., Litvinova O.N.** *Multimorbidity in patients with rheumatoid arthritis in the Luhansk People's Republic.*

In patients with RA, a high frequency of multimorbid pathology was noted. In the structure of multimorbid states, arterial hypertension predominates in combination with IHD; IHD in combination with osteoarthritis with type 2 diabetes mellitus; damage to the gastrointestinal tract, which was observed in almost all patients with multimorbid conditions.

**Key words:** rheumatoid arthritis; comorbidity; multimorbidity; cardiovascular pathology; the effectiveness of therapy.

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

**ДИНАМИКА НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ  
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ  
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА  
ЗА 2013 И 2019 ГОД**

**И.С. Ковалёва, В.В. Бибик, В.Б. Ковалёв, Л.В. Зенина, Е.Р. Гуляева**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Во всем мире, в последние десятилетия структура населения меняется в сторону увеличения числа пожилых и старых людей, и уже превышает  $\frac{1}{4}$  населения. По данным ООН, доля пожилых людей в структуре населения мира достигнет 22% к 2050 г [1-3].

Многие исследования показали, что кожные болезни чаще встречаются у пожилых людей, чем у остальной популяции. В условиях демографического старения населения число коморбидных заболеваний значительно повышается. Распространенность коморбидности составляет до 98% у пациентов старшей возрастной группы (>65 лет). Число пожилых людей, страдающих одновременно четырьмя и более заболеваниями удвоится к 2035 г [2-6].

В пожилом возрасте аллергические и зудящие дерматозы занимают ведущее место в структуре кожной патологии, составляя 55,8 и 47,4% соответственно. Зуд является одной из самых распространенных связанных с кожей жалобой пожилых больных [7].

По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена в РФ прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи с 2008 г.- 2018 г. составил 23,1% [8]. Наиболее распространенный тип опухоли кожи у пожилых людей- доброкачественные: себорейный кератоз, капиллярные гемангиомы, гиперплазия сальных желез, старческое лентиго. Предраковые образования: старческий кератоз, кожный рог. Злокачественные опухоли: базально - клеточный рак, плоскоклеточный рак, меланома [9]. Онихомикоз отмечается приблизительно у 40% пациентов старше 60 лет, а микоз стоп - у 80% [10-13].

Оценка соматического состояния пожилого пациента в обяза-

тельном порядке должна включать осмотр всех кожных покровов (даже в отсутствие соответствующих жалоб).

**Цель:** проанализировать динамику структуры дерматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста за 2013 и 2019 год.

#### **Материал и методы исследования**

Исследование проводилось в ГУ «Луганский республиканский госпиталь ветеранов войны им. маршала А.И. Еременко» ЛНР (РГВВ) – базе кафедры общей врачебной практики и медицинской реабилитации, в 2013 г. и 2019 г.. За 2013 г. и 2019 г. прокурировано 614 (421/193) больных пожилого и старческого возраста (65 лет и старше) с дерматологической патологией.

Основным инструментальным методом диагностики дерматологической патологии была дерматоскопия. В 2019 г. проведено 117 дерматоскопий (60,7 % пациентов). Нами был использован дерматоскоп HEINE mini 3000 LED. Иммерсионная дерматоскопия позволяет повысить информативность клинико-инструментального обследования до 98 %.

#### **Полученные результаты и их обсуждение**

В 2013 г. было обследовано 421 пациент с дерматологической патологией, у которых диагностировано 473 случаев заболеваний, что было проявлением коморбидности данной патологии. В частности:

- с коморбидной патологией - 52 пациента (12,4%).

- с мономорбидностью - 369 пациентов, что составило 87,6,5%.

В 2019 г. было обследовано 193 пациента с дерматологической патологией, у которых диагностировано 377 случаев заболеваний, что было проявлением коморбидности и мультиморбидности данной патологии. В частности:

- с коморбидной патологией - 64 пациента (33,2%). Например, сочетание онихомикоза и эпидермофитии стоп;

- с мультиморбидной патологией – 18 пациентов (9,3 %). Из них:

- 16 пациентов (8,2%) имели сочетание 3-х дерматологических заболеваний одновременно (например, сочетание себорейного кератоза, диффузного нейродермита и онихомикоза или сочетание разноцветного лишая, старческих угрей и плоскоклеточного рака – меланомы кожи);

- 2 пациента (1%) - 4 и более дерматологических заболеваний одновременно (например, сочетание кожного зуда, множественных папиллом, единичных дерматофибром и себорейных кератом).

- с мономорбидностью - 111 пациентов (56,5%) имели одно дерматологическое заболевание.

По нозологическим группам среди пациентов РГВВ за исследованный период преобладали больные с аллергодерматозами, новообразованиями кожи и микозами.

Так, пациентов с аллергодерматозами в 2013 г. - 259 случая (54,66%), 2019 г. - 84 случая (22,3%). Нозологическая структура аллергодерматозов представлена в таблице 1. Следует отметить, что преобладающей патологией были диффузный нейродермит - 46% в 2013 г, 42% в 2019, себорейная экзема - 20% в 2013г., 14% в 2019г. и кожный зуд - 12% в 2013г., 28% в 2019г.

Таблица 1

## Аллергодерматозы

Нозология	2013		2019	
	Кол-во случаев	%	Кол-во случаев	%
Контактный дерматит	1	0.2	1	0.26
Токсикодермии	1	0.2	-	-
Истинная экзема	4	0.84	-	-
Микробная экзема	28	5,9	4	1.06
Себорейная экзема	51	10.8	12	3.18
Дисгидротическая экзема	6	1.26	4	1.06
Кожный зуд	32	6.76	24	6.37
Диффузный нейродермит	120	25.3	35	9.3
Атопический дерматит	16	3.4	4	1.06

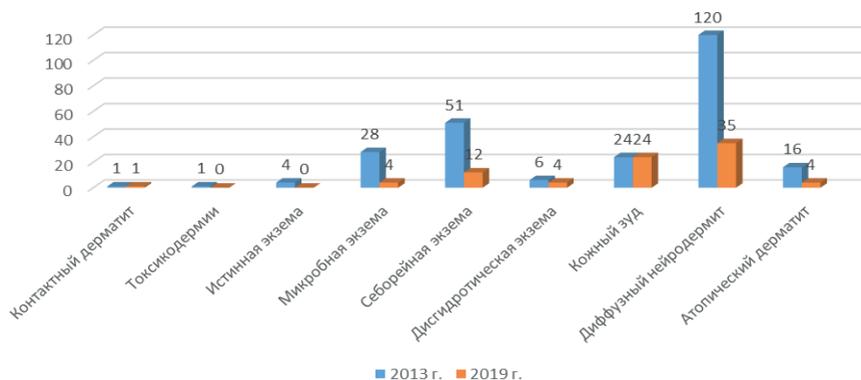


Рис. 1. Аллергодерматозы.

На рисунке 1 представлен сравнительный анализ динамики аллергодерматозов в 2013 и 2019 гг. у пациентов РГВВ. Главное отличие 2019 г от 2013 г. – снижение количества аллергодерматозов в целом.

Следующая многочисленная группа – больные с новообразованиями кожи: 2013 год – 124 случая (26%), 2019 год – 173 случая (46%) от общего количества выявленной дерматологической патологии.

Таблица 2

### Новообразования кожи

Доброкачественные				
Нозология	2013		2019	
	Кол-во случаев	%	Кол-во случаев	%
Папиллома	8	1.7	20	5.3
Себорейный кератоз	36	7.6	35	9.3
Дерматофиброма (гистиоцитомы)	62	13.1	55	14.6
Липома	2	0.4	-	-
Старческое лентиго	-	-	12	3.1
Предраковые				
Кожный рог	2	0.4	16	4.2
Рак кожи				
Базальноклеточный рак	1	0.2	7	1.9
Плоскоклеточный рак (меланома)	13	2.7	28	7.4

В таблице 2 отражена нозологическая структура новообразований кожи.



Рис.2. Новообразования кожи.

На рисунке видно, что в 2019 г. отмечается увеличение предраковых заболеваний и рака кожи (предраковых с 2% до 9%,

рака кожи с 11% до 20% соответственно).

Наиболее обширная группа пациентов – больные с доброкачественными новообразованиями кожи, которые представлены дерматофибромами, папилломами, себорейными кератомами и старческим лентиго. Существенное место в структуре предраковых н/о кожи занимает кожный рог. Отмечается увеличение пациентов с базальноклеточным раком кожи (рост в 2019 г. в сравнении с 2013 г. в 9.5 раз). Так же возросло количество клинических случаев с самыми злокачественными новообразованиями кожи – меланомой (рост в 2019 г. в сравнении с 2013 г. более, чем в 2раза).

Группа больных с микозами составила: в 2013 г – 18.4 %, в 2019 г. - 12.4% от общего количества дерматологической патологии.



Рис. 3. Микозы.

На рисунке 3 представлена нозологическая структура микозов и ее динамика в 2013 г и 2019 г. В данной группе преобладали пациенты с онихомикозами.

### Выводы

1. Отмечается рост коморбидности и появления мультиморбидности дерматологической патологии у пациентов пожилого и старческого возраста в 2019 г. в сравнении с 2013 г.: коморбидность увеличилась на 20.8%; мультиморбидность возникла у 9.3% пациентов.

2. Отмечается рост предраковых заболеваний и рака кожи у лиц пожилого и старческого возраста (предраковых с 2% до 9%, рака кожи с 11% до 20% соответственно в 2013 и 2019гг..).

3. Вышеперечисленные изменения обусловлены, с одной стороны - улучшением диагностики (дерматоскопия), с другой – общей тенденцией роста онкологической заболеваемости в послевоенный период.

1. Албанова В.И. Дерматозы климатерического периода. Российский журнал кожных и венерологических болезней 2002; 2: 38-41.
2. Ибрагимов Ш.И. Структура кожной патологии у лиц пожилого и старческого возраста. Вестник дерматологии 1990; 2: 37-40.
3. Власова А.В., Мартынов А.А. Дерматозы в практике врача-геронтолога. Клиническая геронтология 2018; 1-2: 39.
4. Ахтямов С.Н., Кягова А.А. Клинико-морфологические особенности старения кожи Вестник дерматологии и венерологии 2005; 4: 60-64.
5. Довжанский С.И. Патогенез и клиника хронических дерматозов у больных пожилого и старческого возраста. Вестник дерматологии и венерологии 2002; 6: 8-11.
6. Bernerd F. Dermal-epidermal interactions and skin aging. J. EADV.2006; 372.
7. Rui Yin, Qiquan Chen and Michael R. Hamblin. Skin aging and photoaging. Morgan & Claypool Publishers. 2015. DOI:10.1088/978-1-6270-5455-3ch1
8. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». Минздрава России, 2019. илл. - 236 с. ISBN 978-5-85502-250-6
9. Сергеева И.Г., Якубович А.И. Воспалительные заболевания кожи в пожилом и старческом возрасте. Бюл. ВСНЦСО РАМН. 2006; 5: 161-163.
10. Курдина М.И. Онихомикозы в геронтологии. Дерма. 2002; 2: 4-6.
11. Calabro G., Gallo L., Pontillo A., Rescigno O. An epidemiological survey of onychomycosis in aged patients. J. EADV. 2007; 43.
12. Martin E.S., Elewski B.E. Cutaneous fungal infections in the elderly. In: Geriatric Dermatology, edited by B.A. Gilchrest. Philadelphia, WB Saunders; 2002: 59. DOI: 10.1016/S0749-0690(03)00034-X
13. Hahnel E., Blume-Peytavi U., Trojahn C., Kottner J. Associations between skin barrier characteristics, skin conditions and health of aged nursing home residents: a multicenter prevalence and correlational study. 2017; 13; 17(1): 263. DOI: 10.1186/s12877-017-0655-5.

#### Резюме

**Ковалёва И.С., Бибик В.В., Ковалёв В.Б., Зенина Л.В., Гуляева Е.Р.** Динамика нозологической структуры дерматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста за 2013 и 2019 год.

В статье проанализирована динамика структуры дерматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста за 2013 и 2019 год в ГУ «Луганский республиканский госпиталь ветеранов войны им. маршала А.И. Еременко» ЛНР.

**Ключевые слова:** лица пожилого и старческого возраста, аллергодерматозы, новообразования кожи, микозы.

#### Summary

**Kovaleva I. S., Bibik V. V., Kovalev V. B., Zenina L. V., Gulyaeva E. R.** Dynamics of the nosological structure of dermatological pathology in elderly and senile persons for 2013 and 2019.

The article analyzes the dynamics of the structure of dermatological pathology in elderly and senile people in 2013 and 2019 in the state institution "Luhansk Republican hospital of war veterans named after Marshal A. I. Eremenko" of the LPR.

**Key words:** elderly and senile age, allergic dermatoses, skin tumors, fungal infections.

**Рецензент:** д.мед.н., профессор В.Г. Радионов

**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ ВЗРОСЛОГО  
НА ФОНЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

**А.М. Колтунова, В.Ю. Зайченко, А.С. Липатникова**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Дефицит витамина D широко распространен во всем мире и встречается примерно у 30-50% населения. В большинстве случаев эту проблему ассоциируют с патологией опорно - двигательного аппарата: рахитом у детей и остеопорозом у взрослых [2]. Однако в последние годы получены убедительные данные о взаимосвязи дефицита витамина D с патологией сердечно - сосудистой системы. Низкий уровень витамина D у человека связан с неблагоприятными факторами риска сердечно - сосудистой патологии, такими как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, дислипидемия, которые являются предикторами сердечно - сосудистых катастроф, в том числе инсультов и инфарктов. Показано, что витамин D оказывает вазопротекторный эффект путем улучшения эндотелиальной дисфункции, препятствует ремоделированию сосудов и миокарда, улучшает параметры артериального давления, способствует снижению риска развития гипертрофии левого желудочка, замедляет процессы фиброза, снижает риск развития атеросклероза [3,5].

Исследование внескелетных эффектов витамина D позволило обнаружить его способность влиять на синтез ряда факторов, которые участвуют в пролиферации и дифференцировке различных клеток и в регуляции их апоптоза. Нарушение регуляции витамином экспрессии вышеуказанных факторов увеличивает вероятность злокачественного роста различной локализации [2].

Многочисленные исследования подтверждают также роль витамина D в патогенезе сахарного диабета и развитии метаболического синдрома, включающего гипертонию, ожирение, инсулиновую резистентность и толерантность к глюкозе. За прошедшие 3 десятилетия накоплено огромное количество фактов, свидетельствующих о значении витамина D для иммунного ответа. Подтверж-

дением значимости витамина D в иммунной регуляции являются данные о корреляции низких уровней витамина D с повышенной восприимчивостью к различным инфекциям, а также с развитием аутоиммунной и аллергической патологий [2].

Нарушение на любом уровне обмена приводит к снижению содержания и активности витамина D, что принято обозначать термином «дефицит или недостаток витамина D» [2].

Для оценки статуса витамина D используется определение уровня 25(OH)D (кальцидиола) в крови, который отражает общий пул витамина (экзогенно поступившего и эндогенно образованного) и имеет довольно длинный период полураспада (15 дней). Все это позволяет рекомендовать его определение в качестве маркера статуса витамина D [4]. В последние годы в качестве критерия достаточного обеспечения витамина D многими исследователями принято считать уровень 25(OH)D  $\geq 30$  нг/мл (75 нмоль/л). Значения от 21 до 29 нг/мл (52-72 нмоль/л) предлагается расценивать как недостаток витамина D, а значения ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) считать его дефицитом [4]. Витамин D естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания, а синтез в организме человека возможен только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые (УФ) лучи солнечного света попадают на кожу [4]. Низкое содержание витамина D в большинстве современных продуктов питания, вследствие снижения их качества, само себе, представляет риск дефицита. Таким образом, основным источником витамина D становится образование его под действием УФ лучей, однако, имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по уменьшению времени пребывания на солнце и применению солнцезащитных кремов, снижающих синтез витамина D в коже на 95-98%, делают его малоэффективным [1,2].

Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита витамина D, что связывают с его депонированием в подкожно-жировой клетчатке и недоступностью для центрального кровотока [1,2].

Данная работа посвящена описанию клинического случая дефицита витамина D на фоне сердечно-сосудистой патологии, а также применению особой терапии, направленной на устранение патогенетических факторов с заменой гиполипидемических лекарственных средств на препараты витамина D.

**Цель:** изучить влияние витамина D на функционирование организма, в особенности на деятельность сердечно-сосудистой

системы, выяснить взаимосвязь между развитием сердечно-сосудистой патологии и недостаточностью витамина Д, проследить данные закономерности в клинической практике и выяснить наиболее эффективную тактику лечения пациента.

### **Материалы и методы исследования**

Анализ научной литературы, изучение клинического случая, наблюдение за течением заболевания в стационаре, интервьюирование, обобщение, выводы.

### **Клинический случай.**

В ЛРКД поступил больной В. 48 лет с жалобами на периодическую головную боль, повышение АД до 170-180/100 мм. рт. ст., головокружение, тошноту на фоне повышения АД, отеки нижних конечностей, одышку при подъеме на 2й этаж, плохой сон, тревогу. Пациент считает себя больным около 10 лет на фоне нестабильного АД, за медицинской помощью не обращался. За последний год отмечает повышение массы тела на 30 кг.

Для уточнения диагноза был назначен ряд лабораторных и функциональных методов исследования, в ходе которых были выявлены следующие изменения:

Биохимический анализ крови: снижение уровня ЛПВП (0,8 ммоль/л), повышение уровней ЛПНП (3,32 ммоль/л) и ЛПОНП (1,06 ммоль/л), повышение уровня холестерина коэффициента атерогенности (5,01 ммоль/л), общий холестерин в допустимых пределах нормы (4,81 ммоль/л), повышение уровней триглицеридов (2,32 ммоль/л), повышенный уровень глюкозы в крови (6,7 ммоль/л), повышение значений индекса инсулинорезистентности (НОМА) – 4,43.

Исследование гормонов крови: повышенные показатели паратгормона (79,4 пг/мл), инсулина (14,9 мкМЕ/мл).

Ионизированный Са – в норме (1,11 ммоль/л)

Учитывая наличие у пациента изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженного ожирения, а также факт о проживании в регионе со сниженным уровнем инсоляции – Чукотском автономном округе, было проведено определение уровней 25ОН витамина Д в крови. В результате был обнаружен выраженный дефицит витамина D – 25ОН ВитD - **10,1 нг/мл.**

ЭКГ – ритм синусовый, регулярный, вольтаж сохранен, ЧСС 80, ЭОС влево, гипертрофия левого желудочка, дилатация предсердий, НБПВ ЛНПГ.

ЭхоКГ – дилатация предсердий, снижение систолической

функции сердца, диастолическая дисфункция ЛЖ, створки МК уплотнены, стенки аорты и аортального клапана утолщены, фракция выброса левого желудочка в норме.

Также пациенту были назначена консультация эндокринолога и окулиста.

При осмотре глазного дна окулистом выявлена ангиопатия сетчатки обоих глаз (АС).

Эндокринолог вынес заключение: «Метаболический синдром. Ожирение III степени – экзогенно-конституционального генеза».

На основании проведенного обследования был выставлен диагноз: ГБ II ст (ГЛЖ, АС), 2 ст риск 3, неосложненный гипертонический криз от 31.01.2020. ИБС. Диффузный кардиосклероз. СН II А стадии, ФК III по NYHA. Метаболический синдром. Ожирение III ст. – экзогенно-конституционального генеза.

С целью лечения были назначены ингибиторы АПФ, В-адреноблокаторы, диуретики, антитромбоцитарные препараты.

Вследствие выявленного дефицита витамина D и в связи с патологией сердечно-сосудистой стандартная терапия пациента была дополнена препаратом Аквадетрим (D<sub>3</sub>), согласно рекомендациям по 16 кап/сут. (8 тыс. МЕ) в течение 6 недель, а затем с постепенным снижением до 4 кап/сут. (2 тыс. МЕ).

В ходе проводимой терапии, с учетом отказа от статинов и применения препаратов витамина D, наблюдались улучшение общего состояния пациента, стабилизация АД в пределах 140 / 90 мм рт.ст., улучшение показателей биохимического анализа крови – снижение уровней общего триглицеридов (с 2,32 до 1,32 ммоль/л), ЛПНП (с 3,32 до 2,95 ммоль/л), ЛПОНП (с 1,06 до 0,6 ммоль/л), холестерина индекса атерогенности (с 5,01 до 4,37), повышение уровня ЛПВП (с 0,8 до 0,9 ммоль/л) на фоне нормализации уровня витамина D (с 10,1 до 31,5 нг/мг).

Также пациенту было рекомендовано придерживаться диеты стол № 10 (гипохолестериновый), осуществлять постоянный контроль АД, наблюдаться у терапевта, кардиолога, эндокринолога.

### **Заключение**

Полученные данные имеют огромное значение для общественного здравоохранения, учитывая высокую распространенность дефицита витамина D. Проспективные наблюдения показывают, что низкие концентрации витамина D связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, смертности от них.

Руководствуясь полученными данными, мы склоняемся к мнению, что коррекция дефицита витамина D имеет большое прогностическое значение. Лечение витамином D имеет низкую себестоимость, простоту в применении, а профилактика дополнительно вносит вклад в формирование здорового образа жизни. Необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования для более детального изучения механизмов негативного влияния витамина D на сердечно - сосудистую систему.

#### *Литература*

1. Барбараш Н.А. Питание и сердечно-сосудистое здоровье/ Н.А. Барбараш, Д. Ю. Кувшинов// *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* – 2017. – Т.1, № 2. – С.87-92.
2. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Москва; 2015.
3. Каронова Т. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? / Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, Е.К. Злотникова, Е.Н. Гринева// *Артериальная гипертензия* – 2017.-Т. 23, № 4. – С.275-81.
4. Лелевич, С.В. Клиническая биохимия: Учебное пособие / С.В. Лелевич.- СПб.: Лань, 2018. – 304 с.
5. Поворознюк В.В. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний/ В.В. Поворознюк, В.А. Снежицкий, Л.В. Янковская, Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* -2015.-Т.2, № 50. – С.6-14.

#### **Резюме**

**Колтунова А. М., Зайченко В. Ю., Липатникова А. С.** Дефицит витамина D в организме взрослого на фоне сердечно-сосудистой патологии.

В статье представлены закономерности между развитием сердечно-сосудистой патологии и дефицитом витамина D. Приводится клинический случай выраженного дефицита витамина D и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, его диагностика и правильно подобранная тактика лечения, направленная на устранение патогенетических факторов с заменой гиполипидемических препаратов на препараты витамина D.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, сердечно-сосудистая патология.

#### **Summary**

**Koltunova A. M., Zaichenko V. Y., Lipatnikova A. S.** The vitamin D Deficiency in the adult organism on the background of cardiovascular disease.

The article presents the regularities between the development of cardiovascular pathology and vitamin D deficiency. A clinical case of severe vitamin d deficiency and concomitant cardiovascular pathology, its diagnosis and correctly selected treatment tactics aimed at eliminating pathogenetic factors with the replacement of hypolipidemic drugs with vitamin D preparations are presented.

**Key words:** vitamin D deficiency, cardiovascular pathology.

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

## **ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ РАЗНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ**

**И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Кошелева**

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

*Республиканский центр профпатологии и реабилитации МЗ ДНР*

### **Введение**

Респираторная патология занимает лидирующее место в структуре профессиональной патологии (более 70%) [3, 11]. Риск развития пылевых заболеваний легких определяется массой пыли, ее химическими и физическими параметрами [10].

Основной причиной прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) независимо от этиологии является хроническое респираторное воспаление, которое ведет к формированию основных морфологических и функциональных проявлений болезни. Частота обострений ХОБЛ прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [3, 4, 15]. Именно поэтому, предотвращение развития обострений является одной из важнейших задач ведения таких больных [1, 2, 14].

Хроническое воспаление в случае пылевой ХОБЛ, с одной стороны, является универсальной реакцией на воздействие производственной пыли, а с другой - основной причиной всех функциональных и морфологических проявлений ХОБЛ, в том числе процессов тканевой перестройки (так называемого ремоделирования бронхиальной, а в последующем и легочной ткани) [6, 18].

Одним из перспективных направлений исследований признано исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления с целью дальнейшего поиска лекарственных средств, способных тормозить воспалительные процессы тканевой перестройки, лежащие в основе заболевания [17].

Гипербарическая оксигенация (ГБО), продолжительное время применяющаяся при острой и хронической дыхательной недоста-

точности различной этиологии, продемонстрировала несомненную эффективность и у больных ХОБЛ. Вместе с тем, мало изучены вопросы, связанные с ее эффективностью в плане влияния на активность бронхиального воспаления.

**Цель исследования** заключалась в анализе влияния трех режимов терапии на клинико-лабораторные параметры активности бронхиального воспаления у больных ХОБЛ пылевой этиологии.

#### **Материал и методы исследования**

В исследование включены 90 больных ХОБЛ пылевой этиологии (все мужчины), которые находились на лечении в Республиканском центре профпатологии и реабилитации МЗ ДНР с 2006 по 2017 год.

Верификация заболевания и оценка степени ее тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD [17]. Наличие ХОБЛ было подтверждено анамнестически и инструментально (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)/функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)<70%, прирост ОФВ<sub>1</sub><12% и < 200 мл при проведении пробы с короткодействующим бета-2 агонистом.

Критериями включения в исследование были: мужчины в возрасте от 35 до 60 лет; стаж работы в подземных условиях 10 и более лет; согласие участвовать в клиническом исследовании; установленный диагноз ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2017); пациенты 2-ой и 3-ей стадий заболевания в фазе обострения; 2 и более признака обострения ХОБЛ (усиление одышки/приступов удушья, гиперпродукции мокроты, ее гнойность).

Критерии исключения: наличие в анамнезе/статусе бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни, туберкулеза легких, онкологических заболеваний, тромбозов ветвей легочной артерии, эпилептиформных судорожных приступов, клаустрофобии; аллергический ринит; признаки декомпенсации легочного сердца; пациенты, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания; почечная и печеночная недостаточность, артериальная гипертензия, неконтролируемая терапией; сердечная недостаточность III-IV функционального класса; лечение ингаляционными или системными кортикостероидами в течение 2-х предшествующих месяцев.

Пациенты, включенные в исследование, методом случайной выборки были распределены в 3 группы наблюдения, гомогенные по полу ( $\chi^2=0,28$ ,  $p=0,70$ ), возрасту ( $t=0,39$ ,  $p=0,88$ ), длительности и

тяжести заболевания ( $t=0,91$ ,  $p=0,16$  и  $\chi^2=0,47$ ,  $p=0,52$  соответственно). 1-я ( $n=25$ ) включала пациентов, которые кроме базисного лечения получали сеансы ГБО, 2-я ( $n=32$ ) - беклометазон дипропионат в дозе 800 мкг/сутки, в 3-ю ( $n=33$ ) группу вошли пациенты, получавшие только базисную терапию, которая предусматривала использование бронхолитика тиотропия бромида, антибиотиков (при наличии признаков бронхиальной инфекции). При необходимости пациенты использовали сальбутамол в режиме «по требованию».

Некоторые показатели сравнивали с группой контроля (практически здоровыми людьми) аналогичного пола и возраста.

Сеансы ГБО проводились в одноместных барокамерах БЛКС-303МК. Курс включал 10 сеансов, величина избыточного давления 0,2-0,5 атм., экспозиция изопрессии 30-40 минут [5, 7-9, 12, 13].

Оценка клинических симптомов и переносимости терапии большими ХОБЛ в фазе обострения проводилась при поступлении в стационар, через 7 и 14 дней от ее начала.

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 количественных показателей оценивалось при помощи парного  $t$  - критерия. Для оценивания различий качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Полученные результаты и их обсуждение

Демографические характеристики групп больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Демографические характеристики обследованных групп больных ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы обследованных больных		
	1-я ( $n=25$ )	2-я ( $n=32$ )	3-я ( $n=33$ )
Возраст, лет	53,8 $\pm$ 1,2	51,2 $\pm$ 1,3	52,5 $\pm$ 1,5
Курение, пачко-лет	19,8 $\pm$ 2,6	18,6 $\pm$ 2,8	19,1 $\pm$ 2,2
Продолжительность заболевания, лет	15,1 $\pm$ 3,1	15,8 $\pm$ 3,4	15,9 $\pm$ 3,2

Длительность заболевания достоверно не различалась между группами и составила в 1-ой - 15,1 $\pm$ 3,1, а во 2-ой - 15,8 $\pm$ 3,4 года,

в 3-ей -  $15,9 \pm 3,2$  лет. Распределение пациентов в группах было однородным по степени выраженности респираторных симптомов ХОБЛ (кашель, свойства мокроты, характер ее отделения) на уровне значимости  $\geq 0,05$ , что указывает на их сопоставимость. Клинические проявления заболевания исходно были одинаково выражены и составляли по кумулятивному индексу -  $9,31 \pm 0,12$ ;  $9,41 \pm 0,13$  и  $9,33 \pm 0,14$  балла соответственно,  $p > 0,1$ .

Динамика клинических симптомов у больных ХОЗЛ на фоне трех схем терапии представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика выраженности респираторных симптомов (в баллах) в процессе курсового лечения ( $M \pm m$ )

Показатель, (баллы)	Группы обследованных больных		
	1-я (n=25)	2-я (n=32)	3-я (n=33)
Кашель исходно через 7 дней через 14 дней	$2,18 \pm 0,12$ $1,13 \pm 0,10^{***}$ $0,74 \pm 0,11^{***}$	$2,21 \pm 0,14$ $1,93 \pm 0,13$ $1,15 \pm 0,15^{***}$	$2,15 \pm 0,16$ $1,99 \pm 0,13$ $1,43 \pm 0,13^{***}$
Мокрота исходно через 7 дней через 14 дней	$2,03 \pm 0,10$ $1,48 \pm 0,12^{**}$ $0,83 \pm 0,11^{***}$	$2,12 \pm 0,12$ $1,87 \pm 0,16$ $1,16 \pm 0,14^{***}$	$2,08 \pm 0,14$ $1,95 \pm 0,15$ $1,39 \pm 0,12^{***}$
Одышка исходно через 7 дней через 14 дней	$1,94 \pm 0,15$ $1,28 \pm 0,14^{**}$ $0,81 \pm 0,12^{***}$	$1,99 \pm 0,14$ $1,63 \pm 0,15$ $1,18 \pm 0,16^{***}$	$2,01 \pm 0,12$ $1,78 \pm 0,14$ $1,42 \pm 0,15^{**}$
Сухие хрипы исходно через 7 дней через 14 дней	$2,04 \pm 0,12$ $1,08 \pm 0,15^{***}$ $0,54 \pm 0,13^{***}$	$2,01 \pm 0,13$ $1,67 \pm 0,17$ $1,13 \pm 0,15^{***}$	$2,06 \pm 0,15$ $1,79 \pm 0,16$ $1,38 \pm 0,12^{***}$
Ночная симптоматика исходно через 7 дней через 14 дней	$1,12 \pm 0,11$ $0,45 \pm 0,12^{***}$ $0,10 \pm 0,09^{***}$	$1,08 \pm 0,13$ $0,98 \pm 0,16$ $0,33 \pm 0,10^{***}$	$1,03 \pm 0,12$ $0,97 \pm 0,15$ $0,56 \pm 0,12^{***}$
Кумулятивный индекс исходно через 7 дней через 14 дней	$9,31 \pm 0,12$ $5,42 \pm 0,13^{***}$ $2,92 \pm 0,12^{***}$	$9,41 \pm 0,13$ $8,08 \pm 0,14^{***}$ $4,95 \pm 0,15^{***}$	$9,33 \pm 0,14$ $8,48 \pm 0,15^{***}$ $6,18 \pm 0,13^{***}$

**Примечание:**  $**p < 0,01$ ;  $***p < 0,001$  различия показателей между исходными данными и через 14 дней лечения статистически достоверны.

Результаты исследования показали, что у больных 3-х групп была отмечена регрессия основных респираторных симптомов, однако она существенным образом различалась в зависимости от проводимой терапии. Так, у лиц, получавших ГБО уже через 7 дней лечения наблюдалось достоверное снижение выраженности всех респираторных симптомов. К этому времени кашель уменьшился в 1,9 раза (с  $2,18 \pm 0,12$  до  $1,13 \pm 0,10$  балла,  $p < 0,001$ ), выделение мокроты - в 1,4 раза (с  $2,03 \pm 0,10$  до  $1,48 \pm 0,12$  балла,  $p < 0,01$ ), одышка - в 1,5 раза (с  $1,94 \pm 0,15$  до  $1,28 \pm 0,14$  балла,  $p < 0,01$ ). Регрессия клинической симптоматики сопровождалась уменьшением количества сухих хрипов над легкими в 1,9 раза (с  $2,04 \pm 0,12$  до  $1,08 \pm 0,15$  балла,  $p < 0,001$ ) и ночной симптоматики в 2,5 раза (с  $1,12 \pm 0,11$  до  $0,45 \pm 0,12$  балла,  $p < 0,001$ ). При динамическом клиническом наблюдении было установлено, что к окончанию курсового лечения ГБО наблюдалась заметная регрессия всех респираторных симптомов заболевания. Так, кашель уменьшился в 2,9 раза (с  $2,18 \pm 0,12$  до  $0,74 \pm 0,11$  балла,  $p < 0,001$ ), выделение мокроты в 2,4 раза (с  $2,03 \pm 0,10$  до  $0,83 \pm 0,11$  балла,  $p < 0,001$ ), одышка уменьшилась в 2,4 раза (с  $1,94 \pm 0,15$  до  $0,81 \pm 0,12$  балла,  $p < 0,001$ ).

При поступлении в стационар у большинства больных в индуцированной мокроте, по сравнению со здоровыми лицами, отмечалось достоверно большее количество клеток в 1 мл (цитоз), большее количество нейтрофилов и меньшее количество макрофагов (табл. 3). На фоне проводимой противовоспалительной терапии у обследованных больных существенно изменился клеточный состав мокроты. У больных, получавших в комплексном лечении ГБО показатель цитоза в мокроте к 7 дню лечения снизился в 1,7 раза (с  $8,89 \pm 0,73$  до  $5,27 \pm 0,52 \cdot 10^6$  клеток/мл;  $p < 0,001$ ), процентное содержание нейтрофилов уменьшилось с  $72,61 \pm 3,41$  до  $57,24 \pm 2,19\%$  ( $p < 0,001$ ), лимфоцитов с  $10,94 \pm 0,87$  до  $7,02 \pm 0,94\%$  ( $p < 0,01$ ), альвеолярные макрофаги увеличились в 1,2 раза (с  $25,08 \pm 2,27$  до  $29,43 \pm 2,08\%$ ,  $p > 0,1$ ). По окончании курсового лечения показатель цитоза снизился в 2,5 раза, процентное содержание нейтрофилов уменьшилось на 42,6%, лимфоцитов - на 42,7%, содержание количества альвеолярных макрофагов увеличилось в 1,3 раза (с  $25,08 \pm 2,27$  до  $31,93 \pm 2,13\%$ ,  $p < 0,05$ ).

У больных 2-ой группы показатель цитоза в индуцированной мокроте снизился к 7 дню лечения в 1,4 раза (с  $8,71 \pm 0,88$  до  $6,02 \pm 0,63 \cdot 10^6$  клеток/мл,  $p < 0,05$ ), к 14 дню - до  $5,27 \pm 0,58 \cdot 10^6$  клеток/мл, или в 1,6 раза,  $p < 0,01$ . Процентное содержание нейтрофилов и лимфоцитов у больных данной группы уменьшилось к 7 дню лече-

ния с  $59,34 \pm 2,18$  до  $58,92 \pm 2,47\%$ , к 14 дню - до  $53,13 \pm 2,21\%$  ( $p > 0,1$ ). Количество альвеолярных макрофагов на фоне проводимой терапии увеличилось с  $25,94 \pm 2,31$  до  $26,81 \pm 2,43\%$  к 7 дню лечения и до  $28,45 \pm 2,34\%$  к 14 дню лечения, однако различия показателей были статистически недостоверными.

Таблица 3

**Динамика клеточного состава мокроты в процессе курсового лечения ( $M \pm m$ )**

Показатели	Контроль (n=30)	Группы больных		
		1-я (n=25)	2-я (n=32)	3-я (n=33)
Цитоз, $10^6$ кл./мл				
Исходно	$1,09 \pm 0,12$	$8,89 \pm 0,73$	$8,71 \pm 0,88$	$8,93 \pm 0,79$
через 7 дней		$5,27 \pm 0,52^{***}$	$6,02 \pm 0,63^*$	$8,27 \pm 0,71$
через 14 дней		$3,58 \pm 0,47^{***}$	$5,27 \pm 0,58^{**}$	$8,01 \pm 0,68$
Нейтрофилы, %				
исходно	$23,41 \pm 3,74$	$72,61 \pm 3,41$	$59,34 \pm 2,18$	$60,24 \pm 2,78$
через 7 дней		$57,24 \pm 2,19^{***}$	$58,92 \pm 2,47$	$59,99 \pm 2,31$
через 14 дней		$41,63 \pm 2,31^{***}$	$53,13 \pm 2,21$	$59,64 \pm 2,43$
Альвеолярные макрофаги, %				
исходно	$69,25 \pm 6,83$	$25,08 \pm 2,27$	$25,94 \pm 2,31$	$26,03 \pm 2,18$
через 7 дней		$29,43 \pm 2,08$	$26,81 \pm 2,43$	$26,38 \pm 2,35$
через 14 дней		$31,93 \pm 2,13^*$	$28,45 \pm 2,34$	$26,51 \pm 2,29$
Лимфоциты, %				
исходно	$5,52 \pm 1,36$	$10,94 \pm 0,87$	$10,88 \pm 0,94$	$10,91 \pm 0,91$
через 7 дней		$7,02 \pm 0,94^{**}$	$7,35 \pm 0,88^{**}$	$9,83 \pm 0,93$
через 14 дней		$6,27 \pm 0,65^{***}$	$7,01 \pm 0,95^{***}$	$9,21 \pm 0,86$

**Примечание:** \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  различия показателей между исходными данными и через 14 дней лечения статистически достоверны.

У больных 3-ей группы к концу 2-й недели показатель цитоза снизился (с  $8,93 \pm 0,79$  до  $8,01 \pm 0,68$   $10^6$  клеток/мл,  $p > 0,1$ ), относительное содержание нейтрофилов, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов в мокроте практически не изменилось, хотя и наблюдалась определенная тенденция к их улучшению, однако статистически достоверной разницы между исходными данными и после 14-и дней лечения не отмечено. Несмотря на установленную положительную динамику в индуцированной мокроте, данные ци-

тологического исследования свидетельствовали о сохраняющихся воспалительных изменениях в бронхах.

Наряду с значительной регрессией клинических симптомов было отмечено достоверное уменьшение количества сухих хрипов (с  $2,04 \pm 0,12$  до  $0,54 \pm 0,13$  балла,  $p < 0,001$ ). По окончании курсового лечения у больных данной группы проявлений ночной симптоматики не наблюдалось.

### **Выводы**

1. Локальное (респираторное) воспаления как одно из проявлений системной воспалительной реакции является одним наиболее важных/значимых патогенетических механизмов прогрессирования ХОБЛ пылевой этиологии.

2. Мощный самостоятельный эффект курсового лечения ГБО позволил достоверно снизить активность респираторного воспаления, что проявляется уменьшением цитоза, нейтрофильной активности на фоне активации макрофагальной реакции.

3. Курсовое лечение с использованием ГБО позволяет эффективно уменьшить активность клинических проявлений заболевания, что в первую очередь позитивно отражается на интенсивности, продуктивности и выраженности кашля и ночной симптоматике.

### **Литература**

1. Авдеев, С. Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ / С. Н. Авдеев // *Эффективная фармакотерапия*. – 2014. – №29. – С.36–41.
2. Гипербарическая оксигенация как метод иммунокоррекции при рецидивирующем течении хронического обструктивного бронхита / Е. А. Петрова, С. И. Сокуренок, М. П. Корниенко // *Вопросы гипербарической медицины*. – 2010. – №1-2, Вып. 13. – С. 55-56.
3. *Гипербарическая медицина : практическое руководство* / под ред. Д. Матъё; пер. с англ. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 720 с.
4. Дворецкий, Л. И. Медикаментозная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких / Л.И. Дворецкий // *Инфекции и антибактериальная терапия*. – 2005. – № 7 (1). – С. 5-10.
5. Демуров, Е.А. Гипербарическая оксигенация и ее воздействие на организм / Е. А. Демуров, В. А. Шпектор // *Вопросы гипербарической медицины*. – 2007. – №3. – С.2-13.
6. Ігнатенко, Г. А. Респіраторні зміни у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легенів / Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін, Ю.О. Іванченко // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. – 2014. – Т. 15, №2. – С. 227-230

7. Ладария, Е. Г. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких пылевой этиологии / Е.Г. Ладария, А.А. Гринцова // Вопросы гипербарической медицины. – 2010. – №1-2, вып. 13. – С. 33-34.

8. Ладария, Е. Г. Влияние гипербарической оксигенации на динамику функциональных показателей пациентов с хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии / Е.Г. Ладария, А.А. Гринцова, Н.П. Соболева; під редакцією В.В.Мухіна. – Донецьк: ФЛП Дмитренко, 2010. – С.140-149.

9. Ладария, Е. Г. Система поддержки принятия решений для формирования режимов гипербарической оксигенации / Е.Г. Ладария, Б.С. Руденко, В.И. Чесноков, С.И. Новгородский // Збірник праць. – К.: НМАПО імені П.Л.Шурика, 2011. – С. 75-76.

10. Профессиональные заболевания. Проблемы и пути решения / А.Ф. Денисенко, Е.Г. Ляшенко, И.А. Боева, Т.П. Ермаченко, Ю.В. Данилов, В.В. Дмитриенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. - № 2. – С. 164-171.

11. Российское Респираторное Общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. –С.15-54.

12. Руководство по гипербарической медицине / Под ред. С.А. Байдина, А.Б. Граменицкого, Б.А. Рубинчика – М.: Медицина, 2008. – С. 69-79.

13. Шпектор, В.А. Гипербарическая оксигенация и ее воздействие на организм / В.А. Шпектор, Е.А. Демуров // Вопросы гипербарической медицины. – 2007. - №3. С.2-13.

14. Agusti, A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. - Vol. 2. – P.367-370.

15. Anzueto, A. R. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions / Am. J. Med. – 2006. - Vol. 119 (10), Suppl. 1. - P. 46-53.

16. Change in inflammation COPD patients from stable phase to a subsequent exacerbation [Text] / E. Bathorn [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2009. – Vol. 4(1). – P. 101-109.

17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007. – MCP VISION, Inc., 2007. – 88 p.

18. Vandervoort, J. Early detection of COPD: A case finding study in general practice / J. Vandervoort, S. Verbanck, L. Gijssels et al. // Respir. Med. - 2007. - Vol. 101, № 3.-P. 525-530.

#### Резюме

**Мухин И.В., Ляшенко Е.Г., Кошелева Е.Н.** Динамика клинико-лабораторных проявлений хронической обструктивной болезни легких пылевой этиологии на фоне разных терапевтических режимов.

Цель исследования заключалась в анализе влияния трех режимов тера-

пии на клинико-лабораторные параметры активности бронхиального воспаления. В исследование включены 90 больных ХОБЛ пылевой этиологии (все мужчины). Пациенты, включенные в исследование, методом случайной выборки были распределены в 3 сопоставимые группы. 1-я (n=25) включала пациентов, которые кроме базисного лечения получали сеансы ГБО, 2-я (n=32) - беклометазон дипропионат в дозе 800 мкг/сутки, в 3-ю (n=33) группу вошли пациенты, получавшие только базисную терапию, которая предусматривала использование бронхолитика тиотропия бромидом, антибиотиков (при наличии признаков бронхиальной инфекции). Результаты исследования показали, что у больных всех 3-х групп была отмечена регрессия основных респираторных симптомов, однако она существенным образом различалась в зависимости от проводимой терапии. Так, у больных, получавших в комплексном лечении ГБО уже через 7 дней лечения наблюдалось достоверное снижение выраженности всех респираторных симптомов. При динамическом клиническом наблюдении было установлено, что к окончанию курсового лечения ГБО наблюдалась дальнейшая и заметная регрессия всех респираторных симптомов заболевания. Мощный самостоятельный эффект курсового лечения ГБО позволил достоверно снизить активность респираторного воспаления, что проявляется уменьшением цитоза, нейтрофильной активности на фоне активации макрофагальной реакции. Курсовое лечение с использованием ГБО позволяет эффективно уменьшить активность клинических проявлений заболевания, что в первую очередь позитивно отражается на интенсивности кашля, его продуктивности, выраженности кашля и ночной симптоматике.

**Ключевые слова:** клинико-лабораторные проявления, хроническая obstructивная болезнь легких, разные терапевтические режимы.

#### Summary

**Mukhin I.V., Lyashenko E.G., Kosheleva E.N.** *Dynamics of clinical and laboratory manifestations of chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology on the background of different therapeutic modes.*

The aim of the study was to analyze the effect of the three regimens of therapy on the clinical and laboratory parameters of the activity of bronchial inflammation. The study included 90 patients with COPD dust etiology (all men). The patients included in the study were randomly assigned into 3 comparable groups. The 1st (n=25) included patients who, in addition to the basic treatment, received HBO sessions, the 2nd (n=32) - beclomethasone dipropionate at a dose of 800 µg / day, the 3rd (n=33) group included patients who received only basic therapy, which included the use of the bronchodilator tiotropium bromide, antibiotics (in the presence of signs of bronchial infection). The results of the study showed that patients in all 3 groups had the regression of the main respiratory symptoms was noted, but it significantly differed depending on the therapy. So, in patients who received HBO in the complex treatment, after 7 days of treatment, a significant decrease in the severity of all respiratory symptoms was observed. With dynamic clinical observation, it was found that by the end of the HBO course treatment, a further and noticeable regression of all respiratory symptoms of the disease was observed. The powerful independent effect of the HBO course treatment made it possible to reliably reduce the activity of respiratory inflammation, which is manifested by a decrease in cytolysis, neutrophilic activity against the background of activation of the macrophage reaction. Course treatment using HBO can effectively reduce the activity of clinical manifestations of the disease, which primarily has a positive effect on the intensity of cough, its productivity, the severity of cough and nighttime symptoms.

**Key words:** clinical and laboratory manifestations, chronic obstructive pulmonary disease, different therapeutic regimens.

*Рецензент: к.мед.н., доцент Е.А. Холина*

## **ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ АНАЛИЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ЛУГАНСКА**

**И.Н. Приземина, И.А. Березкина, О.А. Козикова, С.Ю. Знагован**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

### **Введение**

Статистическая информация о заболеваемости населения в целом и в отдельных возрастных группах необходима для комплексной оценки состояния здоровья, планирования сети и кадрового обеспечения учреждений здравоохранения, определения потребности в отдельных видах медицинской помощи, а также для оценки качества работы лечебно-профилактических учреждений [1,2].

Сегодня особое внимание уделяется состоянию здоровья детей и подростков, как очень восприимчивой к негативным влияниям окружающей среды и воздействию социальных факторов категории населения [1]. В структуре общей заболеваемости детского населения болезни органов пищеварения находятся на втором месте (6,1%), уступая пальму первенства болезням органов дыхания [2,3].

**Цель нашей работы** - анализ и изучение трендов показателей заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков г. Луганска за последние 5 лет с последующим краткосрочным прогнозом с помощью современных статистических методов.

### **Материалы и методы исследования**

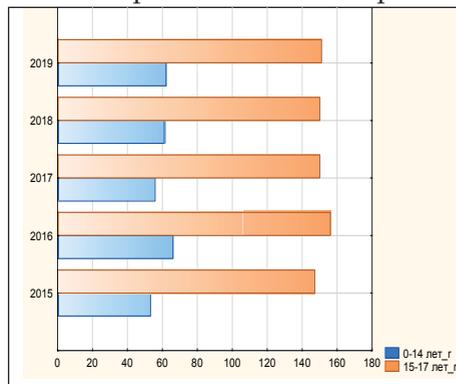
Для решения данной задачи были обработаны и проанализированы официальные статистические данные за 2015-2019 гг. о заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков, проживающих в г.Луганске. Распространенность болезней органов пищеварения у детей в возрасте 0-14 лет в 2015 г. составила - 53,2; в 2016 г. - 66; в 2017 г. - 55,8; в 2018 г. - 61; в 2019 г. - 62 на 1 тыс. детского населения. Распространенность в возрастной группе 15-17 лет в 2015 г. составила - 147,1;

2016 г. – 156; 2017 г. – 150; 2018 г. – 150; 2019 г. – 151 на 1 тыс. населения. Заболеваемость болезнями органов пищеварения у детей и подростков от 0-14 лет в 2015 г. на 1 тыс. детского населения составила – 20,5; 2016 г. – 34; 2017г. – 33; 2018 г. – 32; 2019 г. – 34. Заболеваемость в возрастной группе 15-17 лет в 2015 г. составила – 25,7; 2016г. – 33,3; 2017г. – 31; 2018г. – 32; 2018г. – 33 на 1 тыс. детского населения.

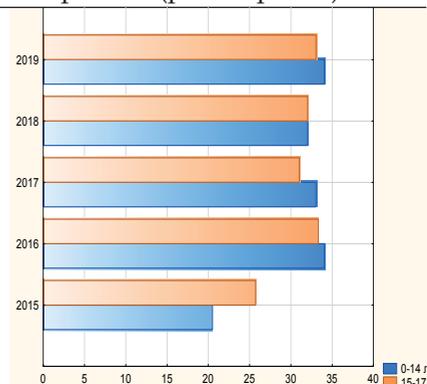
Для анализа данных и построения краткосрочных прогностических моделей использовали математический пакет Mathcad 2010 и статистический пакет STATISTICA 10 for Windows.

### Полученные результаты и их обсуждение

Для наглядного представления уровней временных рядов по имеющимся официальным статистическим данным о заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков были построены диаграммы (рис. 1, рис. 2).



**Рис. 1** Динамика распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков г. Луганска от 0-17 лет.



**Рис. 2** Динамика заболеваемости органов пищеварения у детей и подростков г. Луганска от 0-17 лет.

Как следует из представленных диаграмм распространенность заболеваний органов пищеварения у подростков в 2,5 раз выше, чем у детей. Первичная заболеваемость в этих возрастных группах практически одинакова, что указывает на «накопление» заболеваний органов пищеварения в подростковом возрасте и свидетельствует об улучшении качества медицинской помощи и активном диспансерном наблюдении пациентов с данной патологией.

Это подтверждает и определение связей между возрастными группами 0-14 лет и 15-17 лет. Ранговый коэффициент корреляции

Спирмена равный 0,975 ( $p < 0,05$ ) выявил наличие прямой, сильной статистически значимой зависимости между распространенностью заболеваний органов пищеварения у подростков и детей. В случае первичной заболеваемости органов пищеварения статистическая связь между двумя этими возрастными категориями достоверно не доказана ( $p = 0,872$  при  $p < 0,05$ ).

Для оценки динамики заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков в конкретный период времени по отношению к предыдущему или к исходному периоду рассчитаны характеристики отдельных изменений в уровнях ряда по возрастным группам, от года к году за период 2015-2019 гг. (табл. 1.)

Таблица 1

**Анализ временного ряда показателей заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков г. Луганска по возрастным группам**

		Абсолютный прирост (убыль)		Показатель наглядности		Показатель роста (снижения)		Темп прироста (убыли)	
		Зарегистрировано всего	Зарегистрировано впервые	Зарегистрировано всего	Зарегистрировано впервые	Зарегистрировано всего	Зарегистрировано впервые	Зарегистрировано всего	Зарегистрировано впервые
0-14 лет	2015	-	-	-	-	-	-	-	-
	2016	12,8	13,5	124,1%	165,9%	124,1%	165,9%	24,1%	65,9%
	2017	-10,2	-1,0	104,9%	161,0%	84,5%	161,0%	-15,5%	-2,9%
	2018	5,2	-1,0	114,7%	156,1%	109,3%	156,1%	9,3%	-3,0%
	2019	1	2,0	116,5%	165,9%	101,6%	165,9%	1,6%	6,3%
15-17 лет	2015	-	-	-	-	-	-	-	-
	2016	8,9	7,6	106,1%	129,6%	106,1%	129,6%	6,1%	29,6%
	2017	-6,0	-2,3	102,0%	120,6%	96,2%	120,6%	-3,8%	-6,9%
	2018	0	1,0	102,0%	124,5%	100,0%	124,5%	0,0%	3,2%
	2019	1,0	1,0	102,7%	128,4%	100,7%	128,4%	0,7%	3,1%

Приведенные в таблице показатели отражают интенсивность изменений уровней временных рядов с максимальными и минимальными значениями в каждом рассматриваемом показателе. Однако четкой картины падения или роста заболеваемости и

распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков на будущий временной период мы не видим.

С целью прогнозирования значений временного ряда и расчетов оценочных аналитических прогнозных трендов, была использована методика расчетной функциональной аппроксимации (сглаживания) данных временных рядов методом наименьших квадратов с использованием стандартных функций программы Mathcad [4]. Как показывает практика, наиболее часто основой построения математических моделей по данным немногочисленных наблюдений, как в нашем случае, служит полиномиальная аппроксимация, а также использование элементарных математических функций (экспоненциальной, гиперболической, логарифмической) [5,6,7].

Таблица 2

**Оценочные прогностические модели заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков**

	Зарегистрировано всего	Зарегистрировано впервые
0-14 лет	$f1(t) = 1.46 \cdot t + 55.42$ $f2(t) = -0.443 \cdot t^2 + 4.117 \cdot t + 54.32$ $f3(t) = 1.65 \cdot t^3 - 15.293 \cdot t^2 + 43.057 \cdot t + 24.6$ $f4(t) = 55.585 \cdot e^{0.024t}$ $f5(t) = 61.71 - \frac{8.054}{x^3}$ $f6(t) = 56.284 + 4.507 \ln(t)$	$f1(t) = 2.5 \cdot t + 23.2$ $f2(t) = -1.643 \cdot t^2 + 12.357 \cdot t + 11.7$ $f3(t) = 1.458 \cdot t^3 - 14.768 \cdot t^2 + 46.774 \cdot t - 12.2$ $f4(t) = 24.326 \cdot e^{0.076t}$ $f5(t) = 33.81 - \frac{13.116}{x^3}$ $f6(t) = 23.631 + 7.383 \ln(t)$
15-17 лет	$f1(t) = 0.17 \cdot t + 150.33$ $f2(t) = -0.707 \cdot t^2 + 4.413 \cdot t + 145.38$ $f3(t) = 1.342 \cdot t^3 - 12.782 \cdot t^2 + 36.076 \cdot t + 122.84$ $f4(t) = 150.334 \cdot e^{0.0012t}$ $f5(t) = 151.847 - \frac{4.246}{t^3}$ $f6(t) = 149.764 + 1.124 \ln(t)$	$f1(t) = 1.33 \cdot t + 27.01$ $f2(t) = -0.707 \cdot t^2 + 5.573 \cdot t + 22.06$ $f3(t) = 0.825 \cdot t^3 - 8.132 \cdot t^2 + 25.043 \cdot t + 8.2$ $f4(t) = 27.318 \cdot e^{0.042t}$ $f5(t) = 32.604 - \frac{6.766}{t^3}$ $f6(t) = 27.326 + 3.837 \ln(t)$

Из всех выше представленных функций для всех четырех случаев наилучшее приближение к точкам исходных данных показала функциональная зависимость в виде полинома 2-й степени для временного ряда распространенности болезней органов пищеварения у детей от 0-14 лет. Полином 3-й степени наилучшим образом отображает временной ряд распространенности болезней органов пищеварения у подростков от 15-17 лет. Временной ряд заболеваемости по двум возрастным группам от 0-14 лет и 15-17 лет наилуч-

шим образом сглаживают логарифмические функции. Для всех выбранных аппроксимируемых зависимостей сумма квадратов отклонений значений найденных функций от исходных данных является минимальной с допустимыми стандартными ошибками аппроксимации менее 6% (табл. 3).

Таблица 3

Прогностические функции заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков с последующим краткосрочным прогнозом

	Зарегистрировано всего	Зарегистрировано впервые												
0-14 лет	$\hat{f}_2(t) := -0.443 \cdot t^2 + 4.117 \cdot t + 54.32$ $t := 1..6$ $\hat{f}_2(t) =$ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>57.994</td></tr> <tr><td>60.782</td></tr> <tr><td>62.684</td></tr> <tr><td>63.7</td></tr> <tr><td>63.83</td></tr> <tr><td>63.074</td></tr> </table> $Y1 = \begin{pmatrix} 53.2 \\ 66 \\ 55.8 \\ 61 \\ 63 \end{pmatrix}$	57.994	60.782	62.684	63.7	63.83	63.074	$\hat{f}_6(t) := 23.631 + 7.383 \ln(t)$ $t := 1..6$ $\hat{f}_6(t) =$ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>23.6</td></tr> <tr><td>28.7</td></tr> <tr><td>31.7</td></tr> <tr><td>33.9</td></tr> <tr><td>35.5</td></tr> <tr><td>36.9</td></tr> </table> $Y3 = \begin{pmatrix} 20.5 \\ 34 \\ 33 \\ 32 \\ 34 \end{pmatrix}$	23.6	28.7	31.7	33.9	35.5	36.9
57.994														
60.782														
62.684														
63.7														
63.83														
63.074														
23.6														
28.7														
31.7														
33.9														
35.5														
36.9														
15-17 лет	$\hat{f}_3(t) := 1.342 \cdot t^3 - 12.782 \cdot t^2 + 36.076 \cdot t + 122.84$ $t := 1..6$ $\hat{f}_3(t) =$ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>147.476</td></tr> <tr><td>154.6</td></tr> <tr><td>152.264</td></tr> <tr><td>148.52</td></tr> <tr><td>151.42</td></tr> <tr><td>169.016</td></tr> </table> $Y2 = \begin{pmatrix} 147.1 \\ 156.1 \\ 150 \\ 150 \\ 151 \end{pmatrix} +$	147.476	154.6	152.264	148.52	151.42	169.016	$\hat{f}_6(t) := 27.326 + 3.837 \ln(t)$ $t := 1..6$ $\hat{f}_6(t) =$ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>27.326</td></tr> <tr><td>29.986</td></tr> <tr><td>31.541</td></tr> <tr><td>32.645</td></tr> <tr><td>33.501</td></tr> <tr><td>34.201</td></tr> </table> $Y4 = \begin{pmatrix} 25.7 \\ 33.3 \\ 31 \\ 32 \\ 33 \end{pmatrix} +$	27.326	29.986	31.541	32.645	33.501	34.201
147.476														
154.6														
152.264														
148.52														
151.42														
169.016														
27.326														
29.986														
31.541														
32.645														
33.501														
34.201														

Таким образом, нами выявлена тенденция к незначительному повышению заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков г. Луганска.

При анализе заболеваемости по данным обращаемости следует помнить, что она не отражает истинную картину состояния здоровья населения, так как полностью зависит от медицинской активности населения. На обращаемость, в свою очередь, оказывает влияние различные факторы, в том числе доступность медицинской помощи и качество медицинского обслуживания. Наиболее точные, полные и исчерпывающие данные о заболеваемости дают специальные медицинские осмотры, которые должны дополнять сведения по данным обращаемости.

## Выводы

1. В результате анализа динамики заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детского населения г. Луганска от 0 до 17 лет за 2015-2019 гг. установлено, что распространенность заболеваний у подростков в 2,5 раз выше, чем у детей, что связано с «накоплением» заболеваний органов пищеварения в подростковом возрасте. Первичная заболеваемость в этих возрастных группах практически одинакова.

2. Представленные методы анализа временных рядов средствами математического пакета Mathcad выявили тенденцию к незначительному повышению заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детей и подростков г. Луганска.

3. На основе имеющихся статистических данных составлен краткосрочный прогноз заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детского населения г. Луганска от 0 до 17 лет.

## Литература

1. Медик, В. А. *Общественное здоровье и здравоохранение: учебник для студентов мед. вузов* / В. А. Медик. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 656 с.
2. Медик, В. А. *Общественное здоровье и здравоохранение: учебник* / В. А. Медик, В.И. Лисицин. - 4-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с.
3. *Детская гастроэнтерология: руководство (Серия «Библиотека врача-специалиста») / Т.Г.Авдеева, Ю.В.Рябухин, Л.П.Парменова, Н.Ю.Крутикова, Л.А.Жлобницкая.* - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 192 с.
4. Садовникова Н.А. *Анализ временных рядов и прогнозирование* / Н.А. Садовникова, Р.А. Шмойлова. - М.: МФПУ Синергия, 2016. - 152 с.
5. Дьяконов В. *MATHCAD 8/2000: Специальный справочник* / В. Дьяконов. - СПб.: Питер, 2000. - 592с.
6. Бахвалов Н.С. *Численные методы* / Н.С. Бахвалов. - М.: Наука, 2006. - 631 с.
7. Кендалл М. *Многомерный статистический анализ и временные ряды* / М. Кендалл, А. Стьюарт. - М.: Наука, 1976. - 736 с.

## Резюме

**Приземина И.Н., Березкина И.А., Козикова О.А., Знагован С.Ю.** *Применение статистических методов для анализа и прогнозирования заболеваемости болезнями органов пищеварения у детского населения г. Луганска.*

Проанализирована динамика заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детского населения г. Луганска от 0 до 17 лет за 2015-

2019 гт. Установлено, что распространенность заболеваний у подростков в 2,5 раз выше, чем у детей, что связано с «накоплением» заболеваний органов пищеварения в подростковом возрасте. Первичная заболеваемость в этих возрастных группах практически одинакова. На основе имеющихся статистических данных составлен краткосрочный прогноз заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения у детского населения г. Луганска от 0 до 17 лет.

**Ключевые слова:** заболеваемость, распространенность, болезни органов пищеварения, детское население, прогнозирование.

### Summary

**Prizemina I.N., Berezkina I.A., Kozikova O. A., Zzagovan S.Y.** *The usage of statistical methods for analysis and prognosis of morbidity of gastrointestinal diseases within child population in Lugansk.*

The dynamics of morbidity and prevalence of gastrointestinal diseases within child population from 0 to 17 y.o. in Lugansk between 2015-2019 has been analysed. It's been settled, that the prevalence of diseases within teenagers is 2.5 times higher than within children of the younger age, which is connected with accumulation of gastrointestinal diseases in adolescent age. Primal morbidity is almost equal in both groups. Based on statistical data, that we have, a short-term prognosis has been built concerning morbidity and prevalence of gastrointestinal diseases within child population from 0 to 17 y.o. in Lugansk.

**Key words:** morbidity, prevalence, gastrointestinal diseases, child population, prognosis.

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

**КАЛЬЯН И СТУДЕНТЫ: ЗА И ПРОТИВ!****И.С. Разуваева, А.Н. Заец, А.С. Липатникова***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Одна из модных тенденций, которая появилась в последние годы среди молодежи – это курение кальяна. Если раньше молодежь его курила только по праздникам, дням рождениям, то сейчас он стал неотъемлемой частью жизни студентов.

На данное время появилось много отдельных заведений, которые так и называются «Кальянные». В некоторых ресторанах и барах были отведены специальные комнаты для курения кальяна, а чтобы прибыль этих заведений была выше, там упорно внедряют в голову молодежи миф о том, что курение кальяна полезно для здоровья и является лечебным средством для расслабления всего организма после тяжелого рабочего дня [1]. К сожалению, молодежь быстро попадает на уловки рекламных постеров, а советы родителей и врачей чаще всего игнорирует. Поэтому большинство молодых парней и девушек стараются быть похожими на тех, кто умеет изысканно вдыхать и выдыхать дым табака, а сам процесс курения кальяна им кажется неким таинственным ритуалом, доступным только крутым и благородным людям. Не очень просвещенные в медицине люди уверены, что вред здоровью наносит только никотин из сигарет, а ароматные клубы кальяна не содержат никаких ядовитых веществ [3]. Но в курительной смеси кальяна, также как и в сигаретах, содержатся токсичные вещества – никотин, окись углерода и богатый канцерогенами деготь [4].

Окись углерода присоединяется к гемоглобину и приводит к ухудшению клеточного состава крови и увеличению холестерина, увеличивая риск развития инсультов и инфарктов [6].

Кроме того, после прохождения через воду в кальянном дыму повышается количество сложных оксидов углерода, что вызывает расширение сосудов и «легкое опьянение» курящего [4]. Этого количества токсичных веществ достаточно, чтобы стать зависимым от

курительной смеси и в несколько раз увеличить фактор риска развития рака легких [1]. Заядлые курильщики кальяна испытывают стойкую никотиновую зависимость, они не могут выдержать и 2-х дней без затяжек ароматного дыма. Если после курения кальяна в хорошей компании утром у вас болит голова, то это кальянное похмелье и есть сигнал о начале этой самой зависимости [1]. А любая зависимость, как известно, рано или поздно потребует увеличения дозы, что в свою очередь отразится не только серьезно на здоровье, но и на умственных способностях, приведет к снижению успешности человека [6]. **Актуальность** исследования обусловлена тем, что в последние годы в нашей стране приобрело большое распространение курение кальяна, особенно среди молодежи, что вполне понятно. Но самое печальное - многие считают это вполне «безопасным развлечением». Реальность же совсем иная [5]. На основании опубликованных научных исследований, имеются следующие доказательные данные о курении кальяна. Регулярное курение кальяна означает вдыхание существенно большего количества дыма по сравнению с курением сигарет. Если при последнем в течение 5-7 минут делается обычно 8-12 затяжек и вдыхается 0,5-0,6 литра дыма, то за время обычного сеанса курения кальяна делается 50-100 затяжек, каждая из которых содержит 0,15 - 1,0 литр дыма [1,3].

**Цель:** провести опрос среди студентов и оценить полученные данные, выяснить какой вред приносит курение кальяна в отличие от курения сигарет.

#### **Материалы и методы исследования**

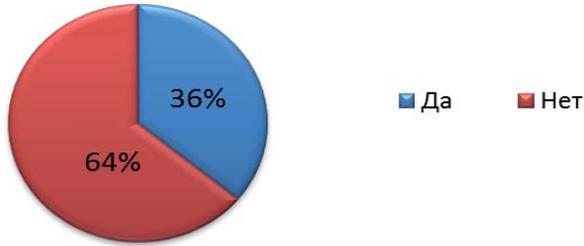
Анализ проводился среди студентов 1 курса медицинского университета. Были сформированы тесты с короткими ответами, на которые они отвечали. Возраст студентов - 18 лет ( $\pm 2$ года). Было протестировано 246 человек. А так же изучение клинического случая, наблюдение за течением заболевания в стационаре.

Из результатов тестирования следует:

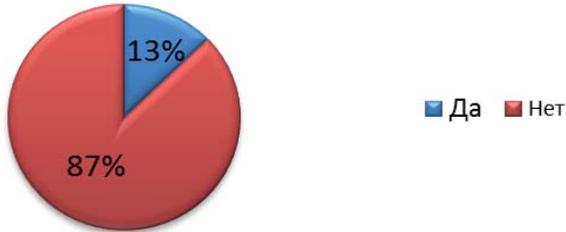
В результате тестирования мы обнаружили, что 36% протестированных курят кальян (или хоть однажды пробовали), 64% не подвергались такому риску. Из этого можно сделать вывод, что меньше половины студентов подвергаются риску!

47% являются пассивными курильщиками. Пассивный курильщик кальяна, даже если сам он к трубке не прикасается, вдыхает никотин, пары азота и окиси углерода, которые витают в воздухе.

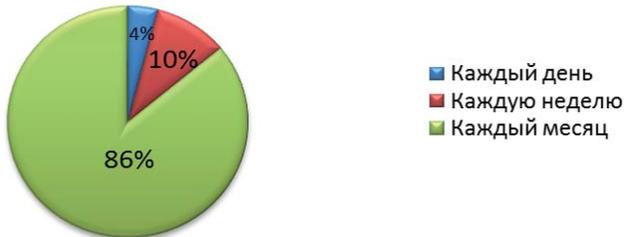




**Рисункок 2.** Ответ на вопрос «Курите ли вы кальян, или пробовали хоть раз?»



**Рисункок 3.** Ответ на вопрос «Есть ли у вас друзья, которые при вас курят кальяны?»



**Рисункок 4.** Ответ на вопрос «Как часто вы курите кальян?»

45% курящих после курения кальяна употребляют дополнительно алкоголь. Создавая двойную нагрузку на сердечно-сосудистую систему!

Почти 65% опрошиваемых не ощущают никаких симптомов во время курения кальяна. Но! При детальном расспросе 14% - ощущают слабость, 4% - тошноту, 4% - головокружение, что соответствует симптомам отравления угарным газом. 7% - хотят спать, что обусловлено кислородным голоданием мозга из-за спазма кровеносных сосудов, вызываемого никотином. 7% - жалуются на сухой кашель, что свидетельствует о нарушении работы мерцательного эпителия и реактивном воспалении.

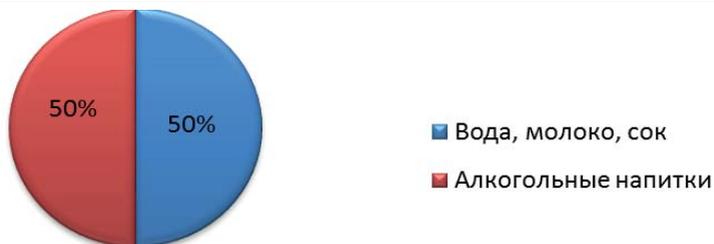


Рисунок 5. Ответ на вопрос «На чем предпочитается курить кальян?»



Рисунок 6. Ответ на вопрос «На чем предпочитается курить кальян?»



Рисунок 7. Ответ на вопрос «Ощущаете ли вы после курения кальяна какие-либо симптомы?»



Рисунок 8. Ответ на вопрос «По вашему мнению, что приносит больший вред?»

52% опрошенных считают, что курение кальяна несет меньший вред, чем сигареты. И только 30% - что кальяно-курение вредит здоровью!

Данные этого тестирования дали нам понять, что курение кальяна вызывает изменения в организме даже у тех студентов, которые курят кальян раз месяц - 69%. А те, которые курят кальян каждый день имеют 100% предрасположенность к развитию зависимости и может привести к различным серьезным заболеваниям!

**В качестве примера мы хотели бы привести клинический случай:** Больной У., 30 лет. При поступлении в ЛРКД: жалобы на перебои в области сердца, периодическую сильную головную боль в висках и в глазных яблоках, подъем АД до 160/90, головокружение, тошноту, выраженную слабость.

Из анамнеза: в подростковом возрасте состоял на диспансерном учете по поводу ВСД по смешанному типу, с 18 лет на фоне стабилизации состояния диагноз был снят. *В течение последних 2 лет курит кальян от 3 до 5 раз в сутки, не считая это вредной привычкой.*

При поступлении был выставлен следующий предварительный диагноз: ВСД по смешанному типу. Выраженный астено-вегетативный синдром.

Для уточнения диагноза был назначен ряд лабораторных и функциональных методов исследования, в ходе которых были выявлены следующие изменения:

Биохимический анализ крови: повышенный уровень холестерина (6.4 ммоль/л), триглицеридов (3.4 ммоль/л), ЛПНП (5.6 ммоль/л) и ЛПОНП (1.54 ммоль/л).

ЭКГ: горизонтальное расположение ЭОС, вегетативные нарушения, высокие зубцы Т в отведении V2-4 - гиперкалиемия.

ЭХОКС: Незначительная степень гипертрофии межжелудочковой перегородки, как признак начальной ГЛЖ. Клапанные структуры не повреждены. АРХ полости ЛЖ - без изменения геометрии. Сократительная способность удовлетворительна.

**Холтеровское суточное мониторирование:** регистрируется базовый ритм синусовый. Средняя ЧСС за 21 ч. 32 м. составила 70/мин. (нормосистолия) на фоне терапии. Сон: 20:00 05.09 -7:00 06.09 (11ч. 0м.). ЧСС во время сна 49/мин., во время бодрствования 70/мин. Циркадный индекс 1.10 понижен. Норма 1.22-1.44. **Эпизоды тахикардии** общей длительности 00:00:32 Минимальная ЧСС 52/

мин. 05.09.19 в 12:52 (запись в дневнике отсутствует). Субмаксимальная ЧСС не достигнута. **Эпизоды брадикардии** общей длительности 00:36:29. Минимальная ЧСС 52/мин. 06.09.19 06:41 во время ночного сна. Паузы > 1700 мс- 0 случаев; >3000 мс- 0 случаев; > 2-R-R-2 случая длительностью 1387 (1345-1430) мс. Регистрируется частая суправентрикулярная экстрасистолия ( 8511-9.8%-990/час (05.09.19 в 18:40 « прогулка по улице» )), преимущественно в дневное время , с абберацией проведения на желудочки , с эпизодами би- и тригеминии, 4 случая парных, единичные сливные комплексы. Сегмент ST-Макс элевации [мкВ] 141 в отв. V6m (06.09.19 в 8:44) по типу синдрома ранней реполяризации желудочков в обл. боковой стенки ЛЖ. Электрическая систола желудочков без патологических изменений.

Жалобы не указаны, но в дневнике холтеровского обследования пациент указал, что употреблял кальян 3 раза в сутки, что совпадает по времени с эпизодами тахи-и бради- экстрасистолии - ( би-тригеминии). Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки обоих глаз.

#### **Заключительный диагноз:**

Гипертоническая болезнь II (ГЛЖ, АС), 1ст, риск 3. СН 1 ст. СПРЖ. Экстрасистолическая аритмия. Синдром дислипидемии. Выраженный астено-вегетативный синдром.

С учетом диагноза были назначены гипотензивные препараты (b-блокаторы), диуретики, статины. Рекомендован полный отказ от курения кальяна. На фоне проводимого лечения отмечается достаточно выраженная положительная динамика – стабилизация АД в пределах 130/85, значительное уменьшение ощущения перебоев, улучшение общего самочувствия.

При выписке даны рекомендации с наблюдением у кардиолога по м/ж и продолжением назначенного лечения (при необходимости – его коррекция), рациональное питание (диета № 10) и строгое воздержание от употребления кальяна!

#### **Выводы**

Опираясь на данные проведенного исследования и наглядный клинический пример, мы можем сказать, что студенты плохо осведомлены о негативном воздействии кальяно-курения на здоровье человека, которое приносит больший вред, чем сигареты, а в сочетании с чаем, кофе и алкоголем – во много раз выше! Все это суммируется и способствует развитию артериальной гипертензии.

Правильность этих слов и была приведена в клиническом случае.

И, в заключение, мы хотели бы видеть наших студентов здоровыми и равнодушными к курению кальяна!

### Литература

1. Журунова М.С. Влияние курения кальяна на организм человека / М.С. Журунова, З.С. Абишева, Г.Дю Жетписбаева [и др.] // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2015. – № 11-4. – С. 539-540.

2. Насырова Е.В. О вреде кальянокурения / Е.В. Насырова, О.В. Леухина // *Вестник Казанского государственного энергетического университета*. – 2012. – С.3-6.

3. Антонов Н.С. Безвредных форм табачных изделий не бывает / Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова // *Астма и аллергия*. – 2012. – С. 2-3.

4. Матюхина Н.Н. Исследование токсических компонентов аэрозоля кальянной смеси / Н.Н. Матюхина, А.С. Подвысоцкий, М.В. Шкидюк // *Новые технологии*. – 2017. – С.3-6.

5. Хныкина Ю.К. Употребление табака в различных возрастных группах / Ю.К. Хныкина, Д.И. Севастьянова // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2017. – С.1.

6. Орлов Е.И. Влияния курения кальяна на функционирование сердечно-сосудистой системы и познавательную деятельность / Е.И. Орлов, С.А. Водолазский, Н.Е. Кушкова // *Вятский медицинский вестник*. – 2009. – С.104.

### Резюме

**Разуваева И.С., Заец А.Н., Липатникова А.С.** Кальян и студенты: за и против!

Курение кальяна - одна из модных тенденций, которая появилась в последние годы среди молодежи. Сейчас он стал неотъемлемой частью жизни студентов. Опираясь на данные проведенного исследования и наглядный клинический пример, мы можем сказать, что студенты плохо осведомлены о негативном воздействии кальяно-курения на здоровье человека! И клинический случай является наглядным тому примером, способствуя развитию сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте.

**Ключевые слова:** кальян, кальянокурение, сердечно-сосудистые заболевания.

### Summary

**Razuvaeva I.S., Zaets A. N., Lipatnikova A. S.** Hookah and students: pros and cons!

One of the fashion trends is hookah smoking, which has spread in recent years among young people.. Now it has become an integral part of students' lives. Based on the data of the conducted research and a clear clinical example, we can say that students are poorly aware of the negative impact of hookah Smoking on human health! And the clinical case is a clear example of this, contributing to the development of cardiovascular diseases at a young age.

**Key words:** hookah, hookah Smoking, cardiovascular diseases.

**Рецензент: к.мед.н., доцент Ю.В. Сидоренко**

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЦИСТИТА У БЕРЕМЕННЫХ (лекция)

**Б.А. Ребров, Е.Б. Комарова**

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

Цистит – инфекционно-воспалительный процесс в слизистой оболочке стенки мочевого пузыря. Острый цистит – это основное инфекционно-воспалительное заболевание в течении беременности (у беременных не разделяют с уретритом). Соответствует понятию неосложненная инфекция нижних мочевых путей (МП).

При беременности в мочевыводящих путях происходят морфофункциональные изменения, предрасполагающие к инфекциям мочевыводящих путей. Развитию цистита способствуют также переохлаждение и запоры.

### **Коды по МКБ-10:**

O23 Инфекции мочеполовых путей при беременности

O23.1 Инфекция мочевого пузыря при беременности

O23.2 Инфекция уретры при беременности

**Диагностика.** Острый цистит беременных клинически проявляется дизурическим и мочевым синдромом (лабораторные показатели). Основными проявлениями дизурического синдрома, кроме собственно дизурии (дискомфорт при мочеиспускании), является императивное мочеиспускание и поллакиурия (учащенное мочеиспускание).

Появление других клинических синдромов (интоксикационно-го, болевого) с повышением температуры, при цистите свидетельствует о том, что инфекция распространилась за пределы мочевого пузыря, чаще всего на верхние МП (пиелонефрит).

Острая дизурия предполагает наличие 3 типов инфекций:

- острый цистит
- острый уретрит (хламидийный, трихомонадный, герпетический, гонорейный)
- вагинит (кандидозный, трихомонадный, гонорейный)

Для исключения специфических заболеваний необходим осмотр гинеколога. Острый цистит более вероятен при:

- остром начале
- болях в надлобковой области
- использовании спермицидной диафрагмы
- цистите в анамнезе или недавних инструментальных уретральных исследованиях

### **Классификация.**

По этиологии выделяют инфекционный (бактериальный); неинфекционный (лекарственный, лучевой, токсический, химический, аллергический и др.).

По течению цистит делят на острый и хронический (рецидивирующий). Выделяют также первичный (*неосложненный*) цистит (самостоятельное заболевание, возникающее на фоне нормального пассажа мочи у пременопаузальных женщин без сопутствующих заболеваний) и вторичный (*осложненный*), возникающий на фоне нарушения уродинамики как осложнение другого заболевания: туберкулез, камень, опухоль мочевыводящих путей.

**Лабораторная диагностика.** При неосложненном цистите обязательно проведение общего анализа мочи (возможно с помощью тест-полосок) и бактериологическое исследование мочи (возбудитель / чувствительность к АБ). Бактериурия определяется примерно в половине случаев и  $\geq 10^3$  КОЕ/мл в средней порции мочи считается диагностически значимым показателем при выделении монокультуры. Грамотрицательные микроорганизмы кишечного происхождения составляют до 90% случаев внебольничных циститов. В том числе *E. Coli*  $\approx$  70%.

Всем беременным, независимо от наличия клинических симптомов заболеваний ИМП необходимо проводить скрининг на бактериурию во время I триместра беременности

Через 2 нед. после успешного лечения инфекций МП у беременных необходимо провести контрольный посев мочи.

В анализах мочи определяется пиурия (лейкоцитурия). Диагностически значимыми являются  $\geq 10$  лейкоцитов/мм при микроскопии осадка мочи (в п/з). В 30-40% случаев обнаруживается гематурия (чаще терминальная).

Разделение на порции (I и II) у беременных нецелесообразно.

**Инструментальные исследования.** Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря.

**Дополнительные исследования.** Другие исследования проводят при наличии симптомов, которые не проходят или рецидивируют в течение 4 нед. после завершения лечения или осложненном цистите.

**Лечение** острого цистита беременных, как и всех ИМС условно подразделяется на два этапа: эмпирический и целевой. Это связано с относительной длительностью получения результатов бактериологического исследования мочи.

I этап лечения – *эмпирический*. Антибактериальные препараты назначаются в соответствии с общепринятыми рекомендациями при неустановленном возбудителе, в связи с необходимостью начала лечения больной непосредственно в день обращения.

II этап – *целевой*. Начинается после получения результатов бактериологического исследования мочи при известном возбудителе и его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Для ускорения проведения бактериологического исследования следует использовать экспресс методы и лишь затем (возможно параллельно) проводить исследование в бактериологической лаборатории. При использовании экспресс методов результаты могут быть получены на следующий день. Существенным недостатком экспресс методов является то, что возбудитель и его чувствительность к антибактериальным препаратам определяются только при бактериурии  $\geq 10^5$  КОЕ.

Режим лечения – амбулаторный.

Диета с исключением соленой, острой, раздражающей пищи. Рекомендуются питье, достаточное для поддержания диуреза 2000-2500 мл (после разрешения дизурии) и при отсутствии акушерских противопоказаний.

Обязательно повышенное внимание к личной гигиене и гигиене половой жизни.

В лечении цистита при беременности используются следующие по длительности варианты лечения:

1. Разовая доза (один день);
2. Короткий курс (2-7 дней);
3. Длительный курс (8-14 дней);
4. Непрерывный (до эрадикации патогена).

Предпочтительными являются короткие курсы лечения (1 и 2).

При лечении неосложненных инфекций (МП) используются только пероральные препараты.

В настоящее время на I этапе антибактериальной терапии цистита при беременности рекомендуются (указаны по предпочтительному выбору, EAU, 2017-18):

- Фосфомицин
- Нитрофурантоин (в I и II триместре)
- Пенициллины
- Сульфониламиды (в I и II триместре)
- Триметоприм (во II и III триместре)
- Триметоприм-сульфаметоксазол – применим только во II триместре.

Аминопенициллины больше не подходят для эмпирической терапии (I этап) из-за всемирно высокой резистентности к E.coli. Аминопенициллины в сочетании с ингибитором  $\beta$ -лактамаз, такие как ампициллин / сульбактам или амоксициллин / клавулановая кислота и пероральные цефалоспорины, как правило, не эффективны в качестве краткосрочной терапии и не рекомендуются для эмпирической терапии из-за побочных эффектов, но могут быть использованы в отдельных случаях при установленной индивидуальной чувствительности бактерий (II этап).

В связи с невозможностью использования при беременности фторхинолонов, из-за тератогенного эффекта, следует обратить внимание на препараты относящиеся к группе *сульфониламидов*. Эти препараты действуют бактериостатически (токсически на E.Coli) и могут быть использованы в ранние сроки беременности. FDA (USA) были проведены исследования Sulfonamide (Sulfacetamide), аналогом которого является отечественный препарат Сульфадимезин, которые отнесли его к категории В. Данная категория относится к высокому уровню безопасности при беременности. Более того, рекомендовано использование пролонгированных сульфонилдамидов, которые хотя и относятся к категории С, но не имеют тератогенного эффекта (Н.п. отечественный препарат: Сульфален, разовое применение – 1,0).

Антибактериальные препараты, используемые для эмпирического лечения указаны в табл. 1.

Препараты, указанные в табл. 2 менее эффективны в настоящее время, однако при наличии доказанной чувствительности флоры (бактериологическое исследование) могут быть использованы на II этапе лечения. Препараты Ампициллина обладают малым числом побочных эффектов и не обладают тератогенным действием. При целесообразности могут назначаться в течении всей беременности.

**Антибактериальные препараты, используемые для эмпирического лечения цистита у беременных ЕАУ (2017, 2018), РОУ (2016-2019)**

Препарат (синонимы)	Суточная доза	Триместр назначения
Фосфомидин (монурал)	гранулы 3,0 x 1 р/сут.	I-III
Нитрофурантоин (фурадонин)	т. 0,05 x 6 р/сут.	I-III
Нитрофурантоин микрористаллический	т. 0,1 x 2 р/сут.	I, II
Пивмециллин (Pivmecillinam, Selexid),	т. 0,2 x 3 р/сут.	I-III
Сульфадимидин (sulfadimidine, сульфадимезин)	т. 500 мг; 2 т. x 4 р/сут. (первая доза удвоенная)	I, II
Триметоприм (Тримопан)	40 -100 мг x 1 р/сут.	II, III
Триметоприм-сульфаметоксазол (Котримоксазол, бисептол)	480 мг x 1-2 р/сут.	II

**Антибактериальные препараты, используемые для целевого лечения цистита у беременных ЕАУ (2017, 2018), РОУ (2016-2019)**

Препарат (синонимы)	Суточная доза
Амоксициллин / клавулоновая кислота (аугментин, бетаклав)	т. 0,25-0,5 x 2 р/сут.
Ампициллин / сульбактам (сультамициллин, амписид)	т. 375 мг, 1-2т. x 2 р/сут.
Цефалексин (лексин, опексин, споридекс)	т. 0,125-0,25 x 1 р./сут.
Цефадроксил (цедроксгексал, цефангин)	т., капс., 0,25 x 2 р./сут.
Цефуроксим (аксетин, аксеф, бактилем, зиннат, йокель, кимацеф, микрекс, спизеф, петил)	т. 0,25 x 2 р./сут.
Цефтибутен (цедекс)	капс. 400 мг x 1 р./сут.
Цефподоксим (цеподем, цефодокс)	т. 0,1-0 x 2 р./сут. 0,2 x 1 р./сут.
Цефиксим (лопракс, максибат, фикс, цефикс)	т. 400 мг x 1 р./сут.

При назначении цефалоспоринов следует помнить о том, что увеличение группы (генерации, поколения) приводит не только к увеличению эффективности, но и к увеличению токсичности. Как правило, препараты III группы имеют побочные эффекты для плода, но если клиническая ситуация требует, то они могут быть назначены во II-III триместре.

После успешного лечения обязательно исследование уринокультуры, для подтверждения эрадикации бактерий.

При выраженном болевом синдроме допустимо использование уринальных анальгетиков 1-2 дня при выраженной дизурии. EAU рекомендует препарат phenazopyridine (уропирин, феназалгин) по 100-200 мг x 1 раз в день, или парацетамол, использование которого у беременных возможно в тех же дозировках.

При лечении цистита также широко используются нефармакологические методы лечения и фитотерапия. Из фитопрепаратов доказанным и безопасным при беременности является использование клюквы и толокнянки.

Использование любых химиотерапевтических препаратов в I триместре нежелательно.

Инфекция МП для беременной опаснее, чем лекарства.

У беременных после купирования клинических и лабораторных явлений цистита необходимо контрольное исследование на бактериурию для подтверждения эрадикации патогена.

### Литература

1. Патология внутренних органов и беременность: Учебное пособие/Под ред. проф. Б.А. Реброва. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. –324 с.
2. Зайцев, А.В. Цистит. Российские клинические рекомендации 2016 / А.В. Зайцев, Г.Р. Касян, Л.Г. Спивак // Урология. – 2016. – №3, приложение 3. – С.1-14.
3. Ребров, Б.А. Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин / Б.А. Ребров // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45 (8). – С. 665–673.
4. Аляева, Ю.Г. Российские клинические рекомендации / под. Ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбченко, Д.Ю. Пушкаря. – 2017. – 544 с.
5. Bonkat, G. 2018 EAU Guidelines on Urological Infections / G. Bonkat, R. Pickard, R. Bartoletti et al. // EAU website Uroweb: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
6. Перепанова, Т. С. Цистит бактериальный у взрослых. Клинические

рекомендации 2019. Российское общество урологов / Т.С. Перепанова, Л.А. Синякова, К.Л. Локишин // МЗ РФ, Москва. 2020 – 32 с. / websiteROU: <https://www.000rou.ru/ru/page/rcr.html>

### Резюме

**Ребров Б.А., Комарова Е.Б.** Особенности лечения острого цистита у беременных.

Лекция составлена на основах российских и европейских клинических рекомендаций 2017-2019 гг. При инфекции мочевыводящих путей у беременных обязательно назначается рациональная антибиотикотерапия с учетом исследования уринокультуры.

**Ключевые слова:** беременность, инфекция мочевыводящих путей, бактериурия, антибиотики

### Summary

**Rebrov B.A., Komarova E.B.** Especially of treatment of acute cystitis in pregnant women.

The lecture had composed on bases of Russian and European clinical recommendations 2017-2019 yy. Pregnant women with a urinary tract infection needs is necessarily prescribed in rational antibiotic therapy after the study of urinoculture.

**Key words:** pregnancy, urinary tract infection, bacteriuria, antibiotics

*Рецензент: к.мед.н., доцент Л.Н. Иванова*

**ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**К.А. Саламех, О.Н. Петизина, Я.А. Соцкая**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

В условиях экологически неблагоприятных регионов с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками и радионуклидами имеет место значительное распространение острых тонзиллофарингитов (ОТФ), особенно у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста. Влияние экологически неблагоприятных факторов обуславливает иммунодепрессию и снижение показателей естественной антиинфекционной резистентности [2]; на этом фоне существенно возрастает частота заболеваемости у лиц молодого возраста острыми тонзиллофарингитами на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В это же время известные способы лечения больных с данной коморбидной патологией не всегда эффективны, кроме того, повторное проведение курсов антибиотикотерапии способствует развитию дисбактериоза и селекции штаммов микроорганизмов, которые резистентны к антибактериальным препаратам [1,5]. Исходя из этого, мы считаем целесообразным оптимизировать способ лечения больных ОТФ на фоне ХОБЛ. Для реализации указанной цели нами был применен иммуномодулирующий препарат циклоферон. Установлено, что при введении циклоферона улучшаются показатели местного иммунитета слизистой оболочки ротоглотки у лиц, страдающих ОТФ [13].

Циклоферон – современный иммуноактивный препарат, который относится к гетероароматичным соединениям класса акридионов, обладающий интерферониндуцирующими свойствами [13]. В клинической практике отмечена способность циклоферона регулировать антителообразование, естественную киллерную активность Т-лимфоцитов и стимулировать фагоцитоз наряду с выраженным

противовоспалительным эффектом. Иммуномодулирующий эффект циклоферона проявляется в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного генеза, при этом в зависимости от типа нарушений имеет место активация тех или других звеньев иммунной системы. Циклоферон малотоксичен, не обладает канцерогенным, мутагенным, эмбриотоксическими эффектами.

**Целью работы** было изучение эффективности циклоферона в комплексе лечения больных ОТФ на фоне ХОБЛ, и влияния на иммунологические показатели.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 78 больных (43 мужчины и 35 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет больных ОТФ на фоне ХОБЛ, которые составляли две группы, рандомизированные по полу, возрасту, тяжести и течению заболевания. Больные основной группы (40 пациентов) получали помимо общепринятого лечения [3,12] иммуномодулирующий препарат циклоферон, который назначали по 2 мл 12,5% раствора внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 5 дней подряд, далее при необходимости еще 3-5 инъекций. Больные группы сопоставления (38 пациента) получали только общепринятое лечение. До начала лечения все больные в обеих группах были в фазе острого патологического процесса. Клиника ОТФ у обследованных характеризовалась синдромом инфекционного токсикоза (слабость, недомогание, головная боль, снижение или отсутствие аппетита, повышение температуры тела в пределах 38,2-40,5°C, что соответствовало тяжести процесса) и местными воспалительными изменениями в ротоглотке (гиперемия и отек небных миндалин, наличие гнойных фолликулов при фолликулярной форме, гнойных налетов на поверхности и в лакунах небных миндалин при лакунарной форме), а также увеличением и болезненностью регионарных (поднижнечелюстных) лимфатических узлов. У 56 больных (71,8%) больных, кроме этого, были в наличии признаки, в виде ринита, риноконъюнктивита, ринофарингита, что позволяло заподозрить вирусно-бактериальную этиологию тонзиллофарингита; у 8 (10,2%) имела место клиника герпангины (высыпания, подобные с герпетическими высыпаниями на небных миндалинах и слизистой оболочке мягкого неба).

Уровень средних молекул (СМ) определяли методом, описанным В.В. Николаичиком и соавт. [6]. Общую концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в

растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон [9,10]. Молекулярный состав ЦИК исследовали методом дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ. При этом выделяли фракции высокомолекулярных (>19S), среднемoleкулярных (11S-19S) и мелкомoleкулярных (<11S) ЦИК.

Полученный цифровой материал обрабатывали математически с применением прикладных программ на персональном компьютере Intel Pentium [4].

### Полученные результаты и их обсуждение

При динамическом обследовании больных ОТФ на фоне ХОБЛ, которые находились под наблюдением, установлено, что в основной группе отмечалась более быстрая динамика клинических показателей, что в целом характеризовалось сокращением длительности сохранения интоксикационного синдрома и ускорением ликвидации местных изменений в ротоглотке, а также исчезновением симптоматики ринита и риноконъюнктивита (табл. 1).

Таблица 1

**Клинические показатели у обследованных больных ОТФ на фоне ХОБЛ (M±m)**

Клинические показатели	Основная группа (n=40)	Группа сопоставления (n=38)	P
Длительность сохранения (дней) Общей слабости	4,0±0,2	6,5±0,1	<0,05
Недомогание	4,1±0,15	6,6±0,1	<0,05
Головной боли	2,0±0,05	4,0±0,05	<0,01
Снижения аппетита	2,2±0,05	5,2±0,1	<0,01
Снижения трудоспособности	4,0±0,15	7,2±0,1	<0,01
Боли в горле	2,2±0,05	4,0±0,05	<0,01
Лихорадки	2,2±0,05	3,5±0,05	<0,05
Гиперемии миндалин	4,5±0,2	6,6±0,1	<0,05
Гнойных фолликулов	3,6±0,1	5,3±0,05	<0,05
Налетов на лакунах	3,8±0,1	5,1±0,05	<0,05
Астенического синдрома	6,0±0,1	9,3±0,2	<0,01
Гипертрофии миндалин	6,1±0,1	9,0±0,2	<0,05
Состояние подчелюстных узлов: увеличение	4,0±0,2	6,9±0,1	<0,05
Болезненность при пальпации	3,8±0,1	5,2±0,05	<0,05

Из таблицы 1 видно, что включение комбинации циклоферона и эрбисола в комплекс лечебных мероприятий при ОТФ на фоне ХОБЛ способствует достоверному сокращению длительности сохранения клинических симптомов заболевания. Действительно, у больных основной группы, которые получали циклоферон в комплексе лечения, длительность сохранения общей слабости снизилось в среднем на  $2,5 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), недомогание - также на  $2,5 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), головной боли (как проявления общеинтоксикационного синдрома) - на  $2,0 \pm 0,05$  дня ( $P < 0,01$ ), снижение аппетита - на  $3,0 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,01$ ), уменьшении умственной и физической трудоспособности на  $3,2 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,01$ ), боли в горле, усиливающейся при глотании на  $1,8 \pm 0,03$  дня ( $P < 0,01$ ) в сравнении с группой сопоставления.

Следовательно, использование циклоферона обеспечивает снижение длительности синдрома инфекционного токсикоза.

В основной группе больных ОТФ на фоне ХОБЛ, которые получали циклоферон, сокращалась также длительность сохранения местных воспалительных изменений в ротоглотке. Так, длительность сохранения гнойных фолликулов (при фолликулярной ангине) сокращалась на  $1,7 \pm 0,04$  дня ( $P < 0,05$ ), гнойных налетов на лакунах миндалин (при лакунарной ангине) - на  $1,3 \pm 0,03$  дня ( $P < 0,05$ ), увеличение регионарных (подчелюстных) лимфоузлов при пальпации - на  $2,9 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ). В периоде ранней реконвалесценции астенический синдром после перенесенного ОТФ в основной группе сохранялся на  $3,3 \pm 0,05$  дня меньше, чем в группе сопоставления ( $P < 0,01$ ), а гипертрофия миндалин - на  $2,9 \pm 0,05$  дня меньше ( $P < 0,05$ ).

При проведении лабораторного обследования было установлено, что до начала лечения у больных обеих групп отмечались однотипные изменения изученных показателей (таблица 2). Они характеризовались, прежде всего, существенным увеличением уровня СМ в сыворотки крови и увеличением концентрации ЦИК, преимущественно за счет наиболее патогенных среднемолекулярной (11S-19S) и мелкомолекулярной (<11S) фракций, в то время как абсолютное количество крупномолекулярных (>19S) иммунных комплексов у большинства пациентов сохранялось в пределах нормы или слегка превышало верхнюю границу нормы ( $P > 0,05$ ). Как видно из таблицы 2, в основной группе пациентов, которые дополнительно получали циклоферон, на момент завершения курса лечения, нормализовался уровень СМ в сыворотки крови ( $0,62 \pm 0,05$  г/л при исходном значении  $2,88 \pm 0,11$  г/л); молекулярный со-

став ЦИК нормализовался ( $2,02 \pm 0,08$  г/л при исходном значении  $3,05 \pm 0,12$  г/л), как в плане соотношения фракций, так и в отношении их абсолютного содержания.

Таблица 2

Уровень СМ и ЦИК у больных ОТФ на фоне ХОБЛ ( $M \pm m$ )

Лабораторные показатели	Норма	Группы обследованных больных		Р
		Основная группа (n=40)	Группа сопоставления (n=38)	
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,03$	$2,88 \pm 0,11$ $0,62 \pm 0,05$	$2,76 \pm 0,12$ $1,52 \pm 0,05$	$>0,1$ $<0,01$
ЦИК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,05 \pm 0,12$ $2,02 \pm 0,08$	$2,96 \pm 0,11$ $2,44 \pm 0,09$	$>0,1$ $<0,05$
В том числе: ( $>19S$ ), %	$44,5 \pm 2,3$	$34,5 \pm 2,0$ $43,2 \pm 1,8$	$35,8 \pm 2,1$ $38,2 \pm 1,6$	$>0,1$ $<0,05$
г/л	$0,84 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,06$ $0,87 \pm 0,04$	$1,06 \pm 0,06$ $0,93 \pm 0,04$	$>0,1$ $<0,05$
( $11S-19S$ ), %	$30,5 \pm 2,0$	$38,2 \pm 2,1$ $30,6 \pm 1,8$	$37,4 \pm 1,8$ $36,2 \pm 1,6$	$>0,1$ $<0,05$
г/л	$0,57 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,06$ $0,62 \pm 0,04$	$1,11 \pm 0,05$ $0,88 \pm 0,04$	$>0,1$ $<0,05$
( $<11S$ ), %	$25,0 \pm 1,6$	$27,3 \pm 1,7$ $26,2 \pm 1,5$	$26,8 \pm 1,8$ $25,6 \pm 1,4$	$>0,1$ $>0,01$
г/л	$0,47 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,05$ $0,53 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,05$ $0,63 \pm 0,03$	$>0,1$ $<0,01$

**Примечание:** в таблице 2 в числителе - показатели до начала лечения, в знаменателе - после завершения лечения, критерий Р рассчитан между показателями основной группы и группы сопоставления.

В тоже время, в группе сопоставления, несмотря на некоторую тенденцию к снижению среднемолекулярных фракций ЦИК, ее содержание в сыворотке крови оставался достоверно выше показателя нормы. Полученные данные позволяют считать, что использование в комплексной терапии больных ОТФ на фоне ХОБЛ иммуноактивного препарата циклоферона является патогенетически обоснованным, поскольку наряду с положительным влиянием на клинические показатели позволяет обеспечить нормализацию

ряда иммунологических показателей, а именно уровень СМ, ЦИК и молекулярный состав последних.

### Выводы

1. Включение иммуномодулирующего показателя циклоферона в комплекс лечебных мероприятий у больных ОТФ на фоне ХОБЛ способствует сокращению длительности сохранения клинических симптомов заболевания.

2. Назначение циклоферона способствует нормализации уровня СМ в сыворотки крови и молекулярного состава ЦИК.

3. В дальнейшем мы считаем целесообразным изучение эффективности новых иммуноактивных препаратов в реабилитации больных ОТФ на фоне ХОБЛ.

### Литература

1. Белов Б.С. Рациональная антимикробная терапия А-стрептококкового тонзиллита - основа первичной профилактики / Б.С. Белов // Здоров'я України. - 2011. - № 3(18).

2. Брико Н.И. Стрептококковые инфекции в начале XXI века: состояние проблемы и перспективы контроля: материалы II ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 29 – 31 марта 2010 г.). Инфекционные болезни. - 2010. - № 8 – С. 47.

3. Карнеева О.В. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов / О.В. Карнеева, Н.А. Дайхес, Д.П. Поляков // Русский медицинский журнал «Оториноларингология». - 2015. - № 6. - с. 307-311.

4. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

5. Ласеева М.Г. Возможность коррекции интоксикационного синдрома при повторных тонзиллитах / М.Г. Ласеева, В.Ф. Павелкина, Н.П. Амплеева // Материалы IV ежегодн. Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26 марта – 28 марта 2012 г.). Инфекционные болезни. - 2012. - № 10. - С. 218.

6. Николайчик В.В. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, Моин, В.В. Курковский // Лаб. дело. - 1991. - № 10. - С. 13 - 18.

7. Рябова М.А. Боль в горле как полиэтиологический симптом / М.А. Рябова // Справочник поликлинического врача. - 2011. - № 1. - С. 42-46.

8. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Клинические рекомендации. - М: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013 – 41с.

9. Фролов В.М. Патогенез и терапия тяжелых форм ангин (клинико-биохимические и иммунологические исследования) / В.М.Фролов, Ю.Л. Волянский, К.Г. Заболотный - Харьков; Луганск: изд-во ЛГМУ, 2007. - 236 с.

10. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев // *Лабораторное дело.* – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.

11. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // *Врачебное дело.* – 1990. - № 6. – С. 116 - 118.

12. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / А.Г. Чучалин. – М.: Атмосфера, 2008. - 100 с.

13. Шаповалова И.А. Влияние циклоферона на показатели местного иммунитета слизистой оболочки ротоглотки у лиц, страдающих повторными ангинами // И.А. Шаповалова, Р.Б. Чхетиани // *Украинский медицинский альманах.* – 2008. - № 11 (2). – С. 168-172.

14. Guay D. Short-cours antimicrobial therapy of acute tonsillitis. / D. Guay // *Drugs.* – 2003. - № 63. – P. 2169-2184.

15. Wald E.R. Effectiveness of amoxicillin/clavulonate potassum in the treatment of acute tonsillitis / E.R. Wald, V.A.Steingrube // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2010 - № 135 – P. 1032-1038.

#### Резюме

**Саламех К.А., Петизина О.Н., Соцкая Я.А.** Оценка иммунологических показателей у больных острым тонзиллофарингитом на фоне хронической обструктивной болезни легких.

В данной статье нами было изучено влияние современного иммуноактивного препарата циклоферона на длительность сохранения клинических проявлений у больных острым тонзиллофарингитом на фоне хронической обструктивной болезни легких. Нами установлено, что назначение в комплексе лечения больных ОТФ на фоне ХОБЛ циклоферона способствует сокращению длительности сохранения клинических симптомов заболевания, а также обеспечивает нормализацию уровня СМ в сыворотки крови и молекулярного состава ЦИК.

**Ключевые слова:** острый тонзиллофарингит, хроническая обструктивная болезнь легких, клинические симптомы, средние молекулы, циркулирующие иммунные комплексы, циклоферон.

#### Summary

**Salameh K.A., Petizina O.N., Sotskaya Y.A.** Evaluation of immunological parameters in patients with acute tonsillopharyngitis tonsillitis on the background of chronic obstructive pulmonary disease.

In this article, we studied the effect of the modern immunoactive drug cycloferon on the duration of the preservation of clinical manifestations in patients with acute tonsillopharyngitis on the background of chronic obstructive pulmonary disease. We found that the appointment of cycloferon in the treatment complex for patients with OTP on the background of COPD helps to reduce the duration of the clinical symptoms of the disease, and also ensures the normalization of the level of MM in blood serum and the molecular composition of the CIC.

**Key words:** acute tonsillopharyngitis, chronic obstructive pulmonary disease, clinical symptoms, medium molecules, circulating immune complexes, cycloferon.

**Рецензент:** к.мед.н., доцент И.А. Шаповалова

## СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТНОЙ СИСТЕМЫ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ ЕЕ ФЕРМЕНТОВ

Е.А. Холина

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

### Введение

Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из универсальных механизмов повреждения и гибели клеток сердца. Усиление активности ПОЛ у больных с сердечно-сосудистой патологией сопровождается увеличением концентрации в крови токсичных продуктов, способных оказывать повреждающее действие на клеточные структуры и внеклеточное вещество [1]. Радикалы полиненасыщенных жирных кислот, диеновые конъюгаты и перекиси представляют собой первичные продукты ПОЛ. В дальнейшем перекисные радикалы взаимодействуют с фосфолипидами, образуя гидроперекиси липидов. Расщепление гидроперекиси фосфолипида с появлением карбонильной группы в его молекуле способствует образованию альдегида. Вторичная радикальная атака на карбонил-фосфолипид с присоединением кислорода приводит к образованию малонового диальдегида - конечного продукта ПОЛ [2]. Как первичные, так и вторичные продукты ПОЛ являются высокоактивными и токсичными по отношению к клеткам сердца. Повышенное содержание продуктов ПОЛ в биомембране ослабляет ее барьерную функцию и увеличивает проницаемость для различных органических веществ [3]. Возникает дисбаланс между интенсификацией свободнорадикального окисления, вызванного активными формами кислорода и активностью защитной антиоксидантной системы - окислительный стресс. Именно он и приводит к развитию апоптоза в эндотелиоцитах и кардиомиоцитах [4].

**Цель исследования** - определить состояние антиоксидантной защитной системы миокарда в условиях активации ее ферментов таурином на модели окислительного стресса.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на крысах-самцах 16-18 недельного возраста с массой 250-300 грамм, находящихся на стан-

дартном рационе лаборатории экспериментальных животных. Экспериментальной группе дополнительно к основному рациону вводился таурин. Экспериментальная часть работы выполнялась в соответствии с Этическим кодексом Совета международных медицинских научных обществ по проведению эксперимента с использованием животных. Для оценки динамики изменений показателей активности основного фермента антиоксидантной защиты (АОЗ) - митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД) при повреждении миокарда при окислительном стрессе использовали метод Т.В. Сироты [5], основанный на способности данного фермента ингибировать накопление продукта аутоокисления адреналина с максимумом поглощения в области 347 нм.

$$\% \text{ ингибирования} = 1 - \frac{\Delta D_{\text{и}}}{\Delta D_{\text{кон}}} * 100\%, \text{ где}$$

$\Delta D_{\text{и}}$  - скорость реакции аутоокисления адреналина в опытном (исследовательском) образце;  $\Delta D_{\text{кон}}$  - скорость реакции аутоокисления адреналина в контрольном образце.

ООА (общая оксидантная активность) сыворотки оценивалась по накоплению в реакционной смеси конечного продукта перекисного окисления - малонового диальдегида (МДА). В качестве субстрата использовался твин-80, а как инициатор - сыворотка крови.

$$\text{ООА} (\%) = \frac{\mathcal{E}_{\text{и}} - \mathcal{E}_{\text{к}}}{\mathcal{E}_{\text{и}}} * 100, \text{ где}$$

$\mathcal{E}_{\text{и}}$  и  $\mathcal{E}_{\text{к}}$  - экстинкции соответственно исследовательской и контрольной проб.

ОАА (общая антиоксидантная активность) сыворотки оценивалась по степени ингибирования аскорбат- и фероиндуцированного окисления твина-80 до МДА.

$$\text{ОАА} (\%) = \frac{\mathcal{E}_{\text{к}} - \mathcal{E}_{\text{и}}}{\mathcal{E}_{\text{к}}} * 100, \text{ где}$$

$\mathcal{E}_{\text{к}}$  и  $\mathcal{E}_{\text{и}}$  - экстинкции соответственно контрольной и исследовательских проб.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Установлено, что в группе контрольных крыс за период исследования с 1 по 7 сутки активность СОД имела стабильный характер, что

совпадало с данными литературы [6, 7, 8, 9]. Так, в первые сутки активность СОД была выше контрольных значений на 357,1% ( $P < 0,001$ ), на третьи сутки – на 175,9% ( $P < 0,001$ ), пятые и седьмые сутки характеризовались более низкими значениями – 173,9% ( $P < 0,001$ ) и 59,3% соответственно ( $P < 0,05$ ). При этом, на фоне формирования окислительного стресса коэффициент корреляции ( $r_{xy}$ ) между уровнем фрагментированной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ф-ДНК) миокарда и активностью СОД был отрицательным и довольно сильным: в первые сутки – (- 0,98;  $P < 0,05$ ), на третьи – (- 1,0;  $P < 0,05$ ), пятые – (- 0,99;  $P < 0,05$ ) и седьмые сутки – (- 0,98;  $P < 0,05$ ). В группе животных с предыдущей активацией ферментов антиоксидантной системы таурином значение активности СОД в первые сутки было выше таковых группы формирования патологии на 376,3% ( $P < 0,001$ ). Показатель третьих суток характеризовался повышением активности фермента на 130,8%. Показатели пятых и седьмых суток были практически одинаковыми – отмечалось повышение активности СОД на 163,6% в обоих случаях. На седьмые сутки наблюдалось достоверное повышение активности СОД на 65,4% ( $P < 0,001$ ). Предварительное применение таурина приводило к снижению показателей ф-ДНК. Имела место сильная и обратная корреляционную связь с уровнем активности СОД ( $r_{xy} - 0,97$ ,  $r_{xy} - 0,98$ ,  $r_{xy} - 0,98$  и  $r_{xy} - 0,99$ ;  $P < 0,05$  соответственно срокам эксперимента).

С целью подтверждения системного характера указанных воздействий было проведено биохимическое исследование сыворотки крови экспериментальных животных [10,11]. При анализе влияния активации ферментов антиоксидантной системы таурином, в условиях модели окислительного стресса в миокарде крыс, ООА сыворотки имела тенденцию к повышению, которое в первые сутки составило 6,4%, на третьи – 23,9% ( $P < 0,01$ ), пятые – 15,7% и седьмые сутки – 4,3%, что соответствует литературным данным [12, 13]. В этих условиях ООА имела прямую и сильную корреляционную связь с процентом ф-ДНК: в первые сутки –  $r_{xy} - 0,93$  ( $P < 0,05$ ), на третьи –  $r_{xy} - 0,98$  ( $P < 0,05$ ), пятые –  $r_{xy} - 0,96$  ( $P < 0,05$ ) и седьмые сутки –  $r_{xy} - 0,98$  ( $P < 0,05$ ).

При предварительном введении таурина, как активатора ферментов АОЗ, в соответствующие сроки эксперимента уже не наблюдалось такого повышения уровня оксидантной активности сыворотки: в первые сутки – 1,43%, на третьи – 7,24%, пятые – 4,19% и седьмые сутки – 0,51%. Несмотря на снижение процента ф-ДНК в ткани миокарда, положительная корреляционная связь сохранялась ( $r_{xy} - 1,00$ ,  $r_{xy} - 1,00$ ,  $r_{xy} - 0,93$  и  $r_{xy} - 1,00$ ;  $P < 0,05$  соответственно по суткам наблюдения).

Исследование ОАА сыворотки свидетельствовало об угнетении АОЗ, а предварительное применение активатора ферментов таурина - поддержании ее практически на уровне контрольных значений. Так, введение доксорубина гидрохлорида привело к снижению значений ОАА сыворотки в первые сутки на 53,3%, на третьи - 62,1% ( $P < 0,01$ ), пятые - 32,8% ( $P < 0,01$ ) и седьмые сутки - 13,4%. Показатели ОАА сыворотки имели сильную косвенную корреляционную связь по уровню деградации кардиомиоцитов, коэффициент корреляции составил в первые сутки  $-r_{xy} - 0,99$  ( $P < 0,05$ ), на третьи  $-r_{xy} - 0,98$  ( $P < 0,05$ ), пятые  $-r_{xy} - 0,97$  ( $P < 0,05$ ) и седьмые сутки  $-r_{xy} - 1,00$  ( $P < 0,05$ ). Предыдущая активация ферментов АОЗ привела к незначительному снижению показателей ОАА: в первые сутки до 2,8%, на третьи - 41,1% ( $P < 0,01$ ), пятые - 18,9% и седьмые сутки - 6,1%. Между этим показателем и уровнем ф-ДНК наблюдалась сильная отрицательная корреляционная связь в течение всех суток эксперимента ( $r_{xy} - 0,98$ ;  $P < 0,05$ ).

На данном этапе исследования отмечалась максимальная мобилизация АОЗ на третьи и пятые сутки. Предшествующая активация ферментов таурином приводила к формированию более высоких значений СОД в начале эксперимента и дальнейшем поддержании высоких цифр его активности. Таким образом, значения ООА и ОАА в сыворотке крови свидетельствовали о наличии нарушений в системе АОЗ, особенно на третьи и пятые сутки, когда эти показатели имели статистически достоверное отличие от контрольных величин. Прослеживалась взаимосвязь активации АОЗ и уровня ф-ДНК.

### **Выводы**

1. На фоне окислительного стресса в миокарде наблюдается повышение активности антиоксидантной защиты с последующим ее угнетением.

2. В условиях активации ферментов АОЗ таурином не прослеживалось снижение активности СОД в течение всего эксперимента.

### **Литература**

1. Залесский В.Н. Апоптотический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда / В.Н. Залесский, Л.А. Стаднюк, Н.В. Великая // Журн. АМН України. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 699 – 712.

2. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації / І.Ф. Беленічев, Є.Л. Левицький, С.І. Коваленко [та ін.] // Совр. пробл. токсикоз. – 2002. – № 4. – С. 9 – 14.

3. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М.: Наука - Интерпериодика, 2001. – 343 с.

4. Lefter D.J. Oxidative stress and cardiac disease / D.J. Lefter, Granger N. // Am.

*J. Med.* – 2000. – Vol. 109. – P. 315 – 323.

5. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // Вопросы мед. химии. – 1999. – № 3. – С. 43 – 53.

6. Doxorubicin treatment in vivo cause cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2: Bax ratio / A.C. Childs, S. Phaneuf, A.J. Dirks, T. Phillips, C. Leeuwenburgh // *Cancer res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 4592 – 4598.

7. Molavi B. Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations / B. Molavi, J.L. Mehta // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 488 – 493.

8. Szewczyk A., Wojtczak L. Mitochondria as a pharmacological target / A. Szewczyk, L. Wojtczak // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 101 – 127.

9. Cardiorenal protective effect of taurine against cyclophosphamide-induced toxicity in albino rats / K.A. Alhumaidha, D.O. Saleh, M.A. Abd El Fattah [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 18. – P. 1-9.

10. Звягина Т.С. Влияние таурина на био-энергетические процессы митохондрий сердца крыс с синдромом инсулино-резистентности / Т.С. Звягина, Н.И. Горбенко, А.Ю. Борицов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 2. – С.57-62.

11. Милош Т.С. Кислородное обеспечение, про-оксидантно-антиоксидантное состояние, вазоактивные свойства эндотелия у крыс, получавших эндотоксин и таурин / Т.С. Милош, Н.Е. Максимович // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т.77, № 3. – С. 20-23.

12. Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина, А.А. Винникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 38-44.

13. Таурин как модулятор каталитической активности цитохрома P450 3A4 / В.В. Шумянцева, А.А. Махова, Т.В. Булко [и др.] // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 3. – С. 439-448.

### Резюме

**Холина Е.А.** Состояние антиоксидантной защитной системы миокарда в условиях активации ее ферментов.

В статье приводятся данные о повышении активности антиоксидантной защиты с последующим ее угнетением на фоне окислительного стресса в миокарде и отсутствии снижения активности супероксиддисмутазы в течение всего эксперимента в условиях активации ее ферментов.

**Ключевые слова:** миокард, антиоксидантная защита.

### Summary

**Kholina E.A.** The state of the antioxidant protective system of the myocardium under the conditions of activation of its enzymes.

The article presents data on an increase in the activity of antioxidant protection with its subsequent inhibition against the background of oxidative stress in the myocardium and the absence of a decrease in the activity of superoxide dismutase during the entire experiment under conditions of activation of its enzymes.

**Key words:** myocardium, antioxidant defense.

**Рецензент:** к.мед.н., доцент И.В. Соловьева

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ИНТРАГАСТРАЛЬНАЯ  
ЭКСПРЕСС-РН-МЕТРИЯ У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ НА ФОНЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА****Я.П. Шатохина, Я.А. Соцкая***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

В современной практической гастроэнтерологии и функциональной диагностики изучение характера желудочной секреции имеет большое значение для правильной оценки состояния больного при кислотозависимых заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит и дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), а также для назначения адекватной терапии [7,10,17]. Современные авторы считают, что именно интрагастральная рН-метрия является наиболее объективным и информативным методом оценки кислотообразующей функции желудка в повседневной врачебной практике, позволяя получить максимум полезной информации [8,10,12,13]. Учитывая многофакторный патогенез заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, нами проведено исследование кислотообразующей функции желудка и качества жизни иностранных студентов, временно пребывающих на территории г.Луганска. Длительное пребывание в инокультурной среде, повышенная интеллектуальная нагрузка, академическая занятость не способствовали формированию мотивации у студентов к соблюдению режима дня, рационального питания [9,14]. Данные показывают, что проблема для иностранных студентов, прибывших на обучение, является в том, что они находятся в неродной среде и вынуждены тратить психологические и физиологические ресурсы психосоматического здоровья на адаптацию к ней, что сопровождается комплексом социальных и медико-психологических проблем [9]. Одной из ведущих социально-гигиенических характеристик является рациональное питание. Режим питания и его пищевая ценность отражают условия проживания индивида, его экономический достаток.

Опираясь на данные современных научных работ дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) является недооценённой достаточно распространённой патологией, осложняющей течение хронического гастродуоденита, основными механизмами которого являются недостаточность привратника как естественного антирефлюксного барьера для ретроградного тока желчи, а также/или антероградная перистальтика желудка и двенадцатиперстной кишки. Факторами риска развития ДГР являются как функциональные, так и органические заболевания желчного пузыря [2,4]. Ряд авторов отводят хроническому гастродуодениту (ХГД) компенсаторную роль в ответ на моторно-эвакуаторные расстройства верхних отделов желудочно-кишечного тракта и вследствие поступления в двенадцатиперстную кишку желудочного сока с высокой кислотно-пептической активностью [1,15,5]. Другие же авторы, отводят патогенетическую роль ДГР в развитии на этом фоне хронического воспаления слизистой оболочки гастродуоденального комплекса [3].

В Украине, РФ, Белоруссии и других европейских странах последние 20–25 лет в клинике широко применяются два метода исследования желудочной секреции — аспирационно-зондовый, который предполагает извлечение желудочного сока и измерение его рН вне организма, и внутрижелудочная рН-метрия. По мере накопления данных о преимуществах каждого из этих методов лидерство прочно завоевывает внутриволокнистая методика как высокоинформативная и безопасная. Валидность данного метода подтверждается множеством научных статей в базе Кохрейновской библиотеки. Исходя из особенностей функционирования желудка, более целесообразным представляется исследование желудочной секреции непосредственно в полости желудка, измеряя его пристеночную рН. Внутрижелудочную рН-метрию впервые провел при помощи специального рН-метрического зонда и описал McCledon в 1915 г. [10,11,16].

Одним из таких распространенных в практической деятельности методик является малоинвазивная (эндоскопическая) экспресс-диагностика функционального состояния желудка осуществляется в процессе гастроскопии, удлинняя процедуру эзофагогастродуоденоскопии на 3–4 минуты. В этом состоит преимущество этого метода, хотя его результаты можно рассматривать только как ориентировочные. При проведении эндоскопической рН-метрии рН-зонд пропускают через канал эндоскопа. Эндоскопическая пристеночная рН-метрия позволяет исследовать

кислотность слизистой оболочки различных отделов пищеварительного тракта под визуальным контролем [7,8,10,13].

Поскольку эндоскопическое исследование сопровождается психоэмоциональным напряжением и слизистая оболочка желудка раздражена инсuffляцией воздухом, то определяемую кислотность при эндоскопической рН-метрии нельзя назвать базальной. Эти факторы необходимо учитывать при анализе результатов исследования, т.е. определяемую кислотность можно отнести к стимулированной.

Активность кислотообразования оценивается по данным рН в теле и своде желудка желудка по критериям, соответствующим стимулированной секреции по Ю.Я.Лею (1987): рН больше 5,0 – анацидное состояние; рН от 5,0 до 2,1 – гипоацидное состояние; рН от 1,2 до 2,0 – нормацидное состояние; рН меньше 1,2 – гиперацидное состояние [10,12].

Необходимо отметить, что существуют некоторые различия нормальных показателей у разных авторов. Поскольку величины рН даже у одного пациента могут колебаться в зависимости от времени проведения эндоскопического исследования, давности приема пищи перед исследованием, режима питания (времени приема пищи), общего психоэмоционального состояния и психологической подготовки больного к эндоскопии. Поэтому при оценке полученных данных следует ориентироваться не только на значение рН, но и клинико-эндоскопическую картину заболевания.

**Целью** исследования - оценить секреторную функцию желудка у иностранных студентов, временно пребывающих на территории г. Луганска с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне хронического гастродуоденита.

#### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 67 иностранных студентов в возрасте от 18 до 29 лет (средний возраст  $23,5 \pm 0,7$  лет), из них 32 мужчин (47,8%) и 35 женщин (52,2%), временно пребывающих на территории г. Луганска и обучающихся в «ЛГМУ», в соответствии с требованиями нормативно-правовых документов.

Исследование проводилось в соответствии с действующим руководством ICH по надлежащей клинической практике, согласно правилам GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Каждому пациенту перед обследованием в доступной форме разъяснялись цель исследования и вероятные риски, связанные с ним. Обработка материала проводи-

лась на основе информированного согласия респондентов.

Всем больным были проведены рутинные методы исследования: общее клиническое обследование, динамическое ультразвуковое исследование, ФГДС, ЭКГ, общий и биохимический анализы крови. Исследовались уровни активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), тимоловой пробы, общего билирубина (его фракций) и белка, амилазы, общего холестерина по общепринятым лабораторным методикам. Лабораторное и инструментальное обследование больным проводили до и после лечения в условиях ЛПП №10, согласно договора «Про надання медичних послуг поліклінічного обслуговування іноземним студентам, слухачам підготовчого відділення, клінічним ординаторам та аспірантам ДЗ «ГДМУ» на обслуговування іноземних студентів.

ФГДС выполнялась в плановом порядке во всех случаях в амбулаторных условиях. В амбулаторных условиях и был определен характер кислотообразования в желудке у пациентов с помощью трансэндоскопической рН-метрии на фоне ХНХ с жалобами диспепсического характера. Сопоставили 2 группы пациентов: 1 группа - ХНХ с сопутствующим хроническим гастродуоденитом без ДГР - 48 пациентов ; 2 группа - ХНХ с сопутствующим хроническим гастродуоденитом в сочетании с ДГР -19 пациентов.

Для проведения трансэндоскопической рН-метрии нами использовались ацидогастрометр «ИКЖ-1» и комплект микрозондов с диаметром 2,2 мм, который подходит ко всем отечественным и импортным эндоскопам с инструментальным каналом 2,8 мм. Для уменьшения раздражения слизистой оболочки желудка исследование проводилось с минимальной инсуффляцией желудка воздухом. Кислотообразующую функцию оценивали у всех натощак (перед завтраком), до комплексного лечения пациентов.

Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли на персональном компьютере Intel Core 2 Duo с использованием лицензионных программ Microsoft Windows<sup>XP</sup> professional, Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1 Statistica); при этом учитывались принципы использования статистических методов в оценке клинической эффективности лекарственных средств.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Контингент обследованных иностранных студентов, прибывших на обучение, составил соответственно 48% из стран Африки, конкретно из Федеративной Республики Нигерия, и 27% из Республики Индия.

В амбулаторных условиях был определен характер кислотообразования в желудке у пациентов с помощью трансэндоскопической рН-метрии с хроническим некалькулезным холециститом и с жалобами диспепсического характера. У обследованных пациентов с ХНХ, которые предъявляли жалобы диспепсического характера отмечалось: практически у каждого второго пациента диагностировался хронический гастродуоденит, у каждого четвертого - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), на третьем и четвертом месте были дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР) и хронический гастрит.

По составу взрослого населения иностранных граждан образовательный уровень обследованных более 80% составляли студенты старших курсов. Это объясняется организацией медицинского наблюдения и эффективного проведения профосмотров, активного применения адаптированного валидизированного опросника для иностранных студентов «ЛГМУ», а также доверием к местной системе здравоохранения со стороны иностранных студентов.

Эндоскопическая интрагастральная рН-метрия проводилась натощак, до комплексного лечения пациентов. Анализируя полученные результаты нами учитывался уровень рН, позволяющий разделить нарушения секреторной функции желудка на гипо-, норма-, и гиперацидное состояния.

Анализ показателей рН-метрии по минимальному значению продемонстрировал, то во всех группах у 1/4 пациентов как 1 группы, так и 2 группы наблюдались явления гипоацидности в желудке. Средний уровень рН у больных составил  $4,77 \pm 0,22$ , что может объясняться ощелачиваемым действием дуоденального рефлюктата и соответствовать диагнозу ДГР во 2 группе. При этом практически у половины больных в 1 группе и во 2 группе наблюдались явления нормацидности в желудке. Повышение кислотообразующей функции желудка установлена практически у каждого 3 (35% больных 1 группы и 33% - 2 группы). У пациентов 1-й и 2-й групп до лечения базальный рН в теле желудка был фактически одинаковым и в среднем составил, соответственно,  $1,4 \pm 0,15$  и  $1,4 \pm 0,17$ . При этом повышенная кислотность в теле желудка сочетается с нормально функционирующим ДГР во 2 группе, что по-видимому способствовало компенсации антрального ощелачивания.

При этом частота гиперацидности не связана с длительностью заболевания.

## Выводы

1. В процессе выполнения работы и исследования иностранных студентов устанавливался образовательный уровень пациента, оценивался его социальный статус в стране постоянного проживания и академического обучения, уровень гигиенической грамотности, медицинской активности и его уровень психо-эмоционального статуса.

2. Секреторную функцию желудка у всех пациентов, с хроническим гастродуоденитом на фоне ХНХ, оценивали методом малоинвазивной (эндоскопической) интрагастральной экспресс рН-метрии натошак, до комплексного лечения.

3. Для уменьшения раздражения слизистой оболочки желудка исследование проводилось с минимальной инсуффляцией желудка воздухом. Однако, рН-метрия содержимого желудка у лиц с хроническим гастродуоденитом в сочетании с ДГР достоверно не отличалась от группы больных с хроническим гастродуоденитом без сопутствующего ДРГ.

4. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у достаточного количества иностранных студентов, временно пребывающих на территории Луганска и обучающихся в «ЛГМУ», страдающих хроническим гастродуоденитом на фоне ХНХ отмечается повышение кислотообразующей функции желудка, что требует дальнейшей коррекции терапии данных пациентов и, следовательно иного терапевтического подхода в определенных клинических ситуациях.

## Литература

1. Волков В.С. Дуоденогастральный рефлюкс и ЯБЖ - расставим точки над «i» / В.С. Волков, И.Ю. Колесникова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2010. – №8. – С.26-29.

2. Галиев, Ш.З., Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Том 8, вып. 2. – с. 50-60.

3. Звягинцева Т.Д. Дуоденогастральный рефлюкс в практике врача-гастроэнтеролога: очевидные опасности и явная угроза / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Здоровье Украины. – 2012. – №3. С.11.

4. Диагностика нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при развитии дуоденогастрального рефлюкса у больных острым холециститом [Электронный ресурс] / А.П. Зубарев, В.И. Мидленко, А.В. Зайцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17143>.

5. Колесникова И.Ю. Почему не возникает язва двенадцатиперстной кишки у больных хроническим гастродуоденитом? / И.Ю. Колесникова, В.С. Волков, Е.К. Лукашева // *Российские медицинские вести*. – 2012. – Т. XVII., №3. – С. 69-72.
6. Кузнецова И.Б. Здоровье мигрантов как социальная проблема / И.Б. Кузнецова, И.Б. Мухарьямова, Г.Г. Вафина // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – № 94 (3). – С. 367-372.
7. Михеев А.Г. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии / А.Г. Михеев, Б.В. Ракин, М.М. Трифонов. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА – М», 2014. – 28 с.
8. Рапопорт С.И. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / С.И. Рапопорт, Б.В. Ракин // *Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта*. – М., 2010. – С. 88–95.
9. Сухова А.Н. Гендерные различия в адаптации иностранных студентов: теоретические и практические аспекты / А.Н. Сухова // *Экономическая социология и психология*. – 2013. – №11. – С. 53-59.
10. Циммерман Я.С. Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности / Я.С. Циммерман // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2011. – Т. 21, № 5. – С. 4-16
11. Чернобровий В.В. Вивчення експрес-гастро-рНмоніторингу як засобу діагностики та контролю ефективності кислотоінгібуючої фармакотерапії пептичних Н.р.- асоційованих гастродуоденальних захворювань: Автореф. дис. канд. мед. наук / В.В. Чернобровий. – Київ, 2008. – 20 с.
12. Booth M.I. Patient selfassessment of test-day symptoms in 24-hour pH-metry for suspected gastroesophageal reflux disease / M.I. Booth, J.Stratford, T.S.B. Dohn // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36, № 8. – P. 795-798.
13. Bowrey D.J. Histological changes in the esophageal squamous mucosa: Correlation with ambulatory 24-hour pH-monitoring / D.J. Bowrey, G.T. Williams, G.W. Clark // *J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 56, № 3. – P. 205-208.
14. Otlu F. N. College Adjustment of International Students : the role of gender, acculturative stress, coping skills, cultural distance, and perceived social support [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://etd.lib.metu.edu.tr/upload/12612769/index.pdf>
15. Sjövall H. Meaningful or redundant complexity – mechanisms behind cyclic changes in gastroduodenal pH in the fasting state / H. Sjövall // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2011. – Vol. 201, – № 1. – P.127-131.
16. Tack J. Validation of a new method of measuring esophageal acid exposure: Comparison with 24-hour pH-monitoring / J. Tack, G. Vantrappen // *Dig. Dis. Sci.*

- 2003. - Vol. 48, № 1. - P. 16-21.

17. *Esophageal pH-monitoring and impedance measurement: A comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux / T.G. Wenzl, C. Moroder, M. Trachternd [et al.]. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2002. - Vol. 34, № 5. - P. 519-523.*

### Резюме

Шатохина Я.П., Соцкая Я.А. Эндоскопическая интрагастральная экспресс-pH-метрия у иностранных студентов с хроническим гастродуоденитом на фоне хронического некалькулезного холецистита.

В амбулаторных условиях была проведена трансэндоскопическая pH-метрия ацидогастрометром «ИКЖ-1» натощак, до комплексного лечения у 67 иностранных студентов, временно пребывающих на территории г. Луганска и обучающихся в «ЛГМУ», страдающих хроническим не калькулезным холециститом (ХНХ) с жалобами диспепсического характера: 1 группа - ХНХ с сопутствующим хроническим гастродуоденитом без ДГР - 48 пациентов ; 2 группа - ХНХ с сопутствующим хроническим гастродуоденитом в сочетании с ДГР -19 пациентов. Анализируя полученные результаты, нами учитывался уровень pH, позволяющий разделить нарушения секреторной функции желудка на гипо-, норма-, и гиперацидное состояния. Полученные данные свидетельствуют, что pH-метрия содержимого желудка у лиц с хроническим гастродуоденитом в сочетании с ДГР достоверно не отличалась от группы больных с хроническим гастродуоденитом без сопутствующего ДГР. Однако, у достаточного количества иностранных студентов, страдающих хроническим гастродуоденитом на фоне ХНХ отмечается повышение кислотообразующей функции желудка, что требует дальнейшей коррекции терапии данных пациентов и, следовательно иного терапевтического подхода в определенных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** pH-метрия, хронический гастродуоденит, хронический некалькулезный холецистит, дуодено-гастральный рефлюкс, иностранные студенты.

### Summary

**Shatokhina Y.P., Sotskaya Y.A.** *Endoscopic intragastric express-pH-metry of foreign students with chronic gastroduodenitis on the background of chronic non-calculous cholecystitis.*

Ambulatory transendoscopic pH monitoring on an empty stomach was performed using an acid gastrometer before complex treatment was carried out of 67 foreign students temporarily staying in the city of Lugansk and studying at the LSMU. Patients suffered of chronic non-calculous cholecystitis with dyspeptic complaints: group 1 - concomitant chronic gastroduodenitis without DGR - 48 patients; group 2 - concomitant chronic gastroduodenitis in combination with DGR -19 patients. Analyzing the results, we have taken into account the pH level, which allows to share disorders of gastric secretory function into hypo-, norm-, and hyperacidic conditions. The findings suggest that the pH-metry of the stomach contents in patients with chronic gastroduodenitis in combination with the GDR was not significantly different from the group of patients with chronic gastroduodenitis without concomitant DRG. However, a sufficient number of foreign students suffering from chronic gastroduodenitis on the background of chronic non-calculous cholecystitis there is an increase in the acid-forming function of the stomach is noted, which requires further correction of the therapy of these patients and, therefore, a different therapeutic approach in certain clinical situations.

**Key words:** pH-metry, chronic gastroduodenitis, chronic non-calculous cholecystitis, duodeno-gastric reflux, foreign students.

**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, программами, 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 3 (159). - 138 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:

канд. мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: [siderman@ukr.net](mailto:siderman@ukr.net)

Подписано к печати 27.06.2020 г.

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

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

Тираж 100 экз. Заказ 113

Цена договорная.