

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 4 (172)**

Луганск  
2022

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

**Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол №8 от 06.10.2022).**

**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», 2022

**PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL  
GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY**  
**Volume 172, № 4**

**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 № 8 from 06.10.2022).**

**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, 2022

## 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

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

- Ермоленко А.В.* Показатели перекисного окисления липидов у больных диффузными заболеваниями печени на фоне хронической обструктивной болезни легких в динамике общепринятого лечения..... 8
- Кондуфор О.В., Соцкая Я.А.* Оценка уровня эндогенной интоксикации у больных с алкогольной болезнью печени, сочетанной с цереброваскулярной патологией в динамике лечения..... 15
- Моногарова Н.Е., Бойко Е.Ю., Бородий К.Н., Забазнова Ю.В., Семендяева Е.В.* Анализ маркеров воспаления, окислительного стресса и эндогенной интоксикации у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью..... 22
- Мякоткина Г.В., Соцкая Я.А.* Показатели адениловой системы крови у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне пневмококциоза..... 33
- Петизина О.Н., Соцкая Я.А.* Оценка активности сывороточной лактатдегидрогеназы и её изоферментного спектра у больных с хронической патологией гепатобилиарной системы на фоне хронической обструктивной болезни легких под влиянием общепринятого лечения.. 42
- Шановалова И.А.* Клинико-биохимические особенности хронического токсического гепатита на фоне рекуррентных респираторных инфекций..... 49
- Якимович С.Е.* Влияние адеметионина на показатели энергетического метаболизма у больных с хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом..... 61

## ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

- Белоглазов В.А.* Показатели клеточного звена иммунитета у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени..... 68
- Балабаева Н.В., Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Пустовой Ю.Г., Луговсков Е.А., Сысойкина Т.В.* Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на фоне туберкулеза легких в динамике комплексного лечения с включением карбоцистеина и таурина 74

<i>Ветчинникова Т.А.</i> Интерфероновый профиль крови у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, злоупотребляющих алкоголем, и возможности его коррекции.....	80
<i>Хабарова А.В., Соцкая Я.А.</i> Концентрация противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом в на фоне нарушений микробиоценоза кишечника.....	86
<b>ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ</b>	
<i>Багрий А.Э., Могилевская К.Э., Пылаева Е.А., Никулин И.Ю.</i> Сахарный диабет, обусловленный заболеваниями поджелудочной железы: патогенез, диагностика, лечение.....	94
<i>Багрий А.Э., Приколота О.А., Могилевская К.Э.</i> Сахарный диабет и инфекция COVID-19.....	110
<i>Бобык О.А.</i> Актуальность проблемы боевого стресса у военнослужащих на фоне органического поражения головного мозга.....	123
<i>Ватанская И.Ю., Ярцева С.В., Оленицкая Е.С., Стрекозова И.П., Липовецкая Ю.О., Савостова Е.А.</i> Болезнь Грейвса в практике терапевта (клинический случай).....	135
<i>Голованева Ж.В., Колчин Ю.Н.</i> Особенности течения инфаркта миокарда у военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами в период ведения боевых действий в Донбассе.....	144
<i>Землянский И.Л.</i> Кровопотеря. К вопросу оценки тяжести.....	155
<i>Бисов А.С., Победенная Г.П., Корецкий А.В., Вагина Ю.И., Скиба Т.А.</i> Значение определения BNP у пациентов с внегоспитальной пневмонией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью..	165
<i>Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Социлин А.В., Джоджуа Р.А.</i> Влияние реабилитации на параметры давления крови в легочной артерии у гипертензивных больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии.....	173
<i>Клемин В.А., Ворожко А.А., Кубаренко В.В.</i> Восстановление разрушенных коронок фронтальных групп зубов с использованием разборной комбинированной вкладки.....	184
<i>Луговсков А.Д., Приземина И.Н., Знагован С.Ю., Козикова О.А., Грищенко А.А, Зинченко К.В.</i> Сравнительный анализ заболеваемости населения ЛНР болезнями системы кровообращения с использованием статистических методов.....	189
<i>Луценко Ю.Г., Осипов А.Г.</i> Опыт применения раневых покрытий в комплексном лечении осложненных форм диабетической стопы.....	195

<i>Рое</i> нко Г.Н. Влияние Всемирной пандемии новой коронавирусной инфекции на выявление туберкулеза в Луганской Народной Республике.	200
<i>Сидоренко Ю.В., Демидов В.В., Иванова Л.Н., Сероухова С.Л.</i> Суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства.....	205
<i>Чернова Н.В., Долгополов В.В.</i> Опыт лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы на фоне артериальной гипертензии.....	210

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

<i>Онищенко М.И., Волошин В.Н.</i> Морфологические изменения селезенки белых крыс ювенильного возраста, подвергавшихся ингаляционному влиянию формальдегида.....	216
<i>Кавелина А.С., Попандопуло А.Г., Кравченко А.И.</i> Влияние криоконсервации на морфологию культивируемых клеток роговицы глаза человека на амниотической мембране.....	228
<i>Бровко Ю.И.</i> Динамика показателей цитокинового профиля крови у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением.....	235
<i>Долгополова Е.В.</i> Динамика показателей макрофагальной фагоцитирующей системы у больных с внегоспитальной пневмонией на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы.....	243
<i>Семенчук С.Н., Кащенко С.А.</i> Изменения органомерических параметров яичников крыс и эстрального цикла при иммуносупрессии....	256
<i>Торба А.В., Лузин В.И.</i> Фазовый состав биоминерала тазовой кости у инфантильных белых крыс после перфорации большеберцовых костей на фоне стрептозотоцинового диабета .....	262
<i>Фомина К.А., Беров В.И.</i> Асимметрия долей щитовидной железы крыс после 60-дневного воздействия толуола.....	271
<i>Соловьева И.В.</i> Гистоморфометрическое исследование щитовидной железы после внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата.....	277

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДАГОГИКИ В МЕДИЦИНЕ

<i>Кащенко С.А., Моисеева М.И., Захаров А.А., Семенчук С.Н., Кравченко А.С.</i> Особенности преподавания гистологии, эмбриологии, цитологии в ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» в условиях смешанной формы обучения	289
<i>Старикова М.В., Тертычная Н.Н.</i> О некоторых трудностях в обучении иностранных студентов латинскому языку.....	294

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И  
КЛИНИЧЕСКОЙ  
БИОХИМИИ**

**ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ ОБЩЕПРИНЯТОГО ЛЕЧЕНИЯ****А.В. Ермоленко***ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет  
им. Святителя Луки»***Вступление**

По результатам современных статистических исследований, диффузные заболевания печени (ДЗП) являются чрезвычайно распространенной хронической патологией гепатобилиарной системы (ГБС) [1, 2, 3]. В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) становится настоящим социально-экономическим злом большинства стран мира, в особенности индустриально развитых, в том числе и в крупном промышленном регионе Донбасса. По данным экспертов ВОЗ ситуация по распространенности ХОБЛ не имеет тенденции к улучшению. Мировая статистика весьма тревожная, так как распространенность ХОБЛ неуклонно продолжает увеличиваться, что связано с возрастающей интенсивностью воздействия факторов риска: курение, загрязнение окружающей среды, наследственные причины, а также малая осторожность врачей амбулаторного звена в отношении ХОБЛ и, в ряде случаев, позднее обращение за медицинской помощью [4, 5].

При описании патогенетических особенностей развития хронических заболеваний ГБС была установлена существенная роль в развитии этого заболевания индивидуальной регуляции процессов липопероксидации, что приводит к усилению повышения уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови.

Продукты ПОЛ малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК) и прочее, повреждающие клеточные и субклеточные биомембраны, что приводит к некрозу гепатоцитов или усилению процессов апоптоза или некробиоза в клетках печени с образованием гигантских митохондрий с последующим их разрушением. Известно, что наличие коморбидных заболеваний у больных ДЗП приводит к активной активации процессов липопероксидации.

**Цель исследования** – изучить состояние липопероксидации у больных ДЗП на фоне ХОБЛ в динамике общепринятого лечения.

**Материалы и методы исследования**

Было обследовано 68 человек, из них 37 женщин (54,4%) и 31 мужчин (45,6%) в возрасте 24–59 лет. Все пациенты, находившиеся под наблюдением, были разделены на 2 рандомизированные по возрасту и полу группы: первую (36 человека) с ДЗП на фоне ХОБЛ и вторую (32 человека), у которых было диагностировано лишь ДЗП при отсутствии ХОБЛ.

Для исключения вирусного поражения печени было проведено исследование сыворотки крови обследованных на маркеры ВГВ, ВГС и ВГД с помощью ИФА. При наличии маркеров вирусных гепатитов в крови эти больные были исключены из дальнейшего исследования. Из исследования также были исключены лица с наличием в анамнезе однократного эпизода или постоянного приема наркотических веществ или злоупотребление алкогольными напитками, также исключались больные с наличием повышенных цифр артериального давления (более 140/90 мм рт. ст.).

Общепринятые лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучались биохимические показатели с использованием унифицированных методов, которые включали определение в крови уровня общего билирубина и его фракций (прямой и непрямой), активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ; содержания холестерина и альбумина в сыворотке крови, активности экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) [6,7,8]; показателя тимоловой пробы. Дополнительно к общепринятому клинико-лабораторному и инструментальному обследованию у всех больных изучали состояние ПОЛ по содержанию в крови промежуточных продуктов пероксидации липидов-ДК и конечного продукта ПОЛ – МДА спектрофотометрически. Для изучения влияния пероксидации липидов на состояние эритроцитарных мембран нами была проанализирована степень перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ).

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере AMD Athlon 64 3200+ с помощью дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2010, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5) [9].

### Полученные результаты и их обсуждение

При изучении состояния липопероксидации было установлено, что до начала лечения у больных, которые были под наблюдением, имела место существенная активация процессов ПОЛ, что документируется накоплением продуктов липопероксидации в сыворотке крови. При этом в первой группе (с наличием ХОБЛ) повышение показателей ПОЛ было более значительным, чем у больных на ДЗП с отсутствием ХОБЛ (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели ПОЛ у обследованных больных до начала лечения (M±m)**

Показатели липопероксидации	Норма	Группы больных		P
		Первая (n=36)	Вторая (n=32)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,2	8,7±0,2***	5,7±0,3***	<0,05
ДК, мкмоль/л	9,5±0,3	23,4±0,3***	19,3±0,3***	<0,05
ПГЕ, %	3,5±0,06	9,8±0,15***	6,5±0,2***	<0,05

**Примечание:** в таблицах 1 и 2 P отражает погрешность между показателями первой и второй группы больных; достоверность разницы относительно нормы \* при P <0,05, \*\* при P <0,01, \*\*\* при P <0,001.

До начала проведения терапевтических мероприятий концентрация конечного продукта ПОЛ МДА в сыворотке крови составляла в первой группе (8,7±0,2) мкмоль/л (при норме 3,2±0,2 мкмоль/л), то есть была в среднем в 2,72 раза выше нормы (P <0,001). Уровень МДА в начале лечения у пациентов второй группы, то есть при отсутствии ХОБЛ у больных с ДЗП, был увеличен менее значительно и достигал (5,7± ±0,3) мкмоль/л, однако превышало нормальные значения в среднем в 1,78 раза и в то же время было в 1,67 раза меньше, чем в первой группе. Содержание промежуточных продуктов липопероксидации ДК в крови больных был повышен и составлял в первой группе в среднем (23,4±0,3) мкмоль/л, что превышало норму в 2,46 раза (P <0,001). Во второй группе уровень данного показателя в этот период обследования составлял в среднем (19,3±0,3) мкмоль/л, что было больше нормы в 2,03 раза и одновременно в 1,21 раза ниже, чем у больных первой группы. Интегральный показатель ПГЭ также был достоверно увеличен и составил в первой группе в среднем (9,8±0,15) %, что превышало норму в 2,8 раза; во второй группе показатель ПГЭ превышал нормальные значения в

1,86 раза и составлял в среднем  $(6,5 \pm 0,2)$  %, что было в 1,51 раза менее чем у пациентов первой группы. Полученные данные свидетельствуют о снижении резистентности биомембран эритроцитов к действию повреждающих факторов вследствие активации процессов липопероксидации, причем максимальная выраженность этих процессов имела место у больных первой группы, то есть при наличии коморбидной патологии в виде ДЗП на фоне ХОБЛ.

При изучении состояния липопероксидации на момент завершения лечения с применением общепринятых средств было установлено наличие тенденции к улучшению изученных показателей, более существенная выражена у лиц второй группы (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели ПОЛ у обследованных больных после завершения лечения (M±m)**

Показатели липопероксидации	Норма	Группы больных		P
		первая (n=36)	вторая (n=32)	
МДА, мкмоль/л	$3,2 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,2^{***}$	$3,8 \pm 0,25$	<0,05
ДК, мкмоль/л	$9,5 \pm 0,3$	$16,8 \pm 0,2^{***}$	$11,6 \pm 0,3^*$	<0,05
ПШЕ, %	$3,5 \pm 0,06$	$5,7 \pm 0,35^{***}$	$4,2 \pm 0,2^*$	<0,05

Концентрация МДА в сыворотке крови пациентов первой группы уменьшилась в динамике лечения в среднем в 1,47 раза и достигла уровня  $(5,9 \pm 0,2)$  мкмоль/л, что было, однако, выше нормы в 1,84 раза ( $P < 0,001$ ), у больных второй группы содержание МДА в сыворотке крови уменьшился более значительно в сравнении с исходным и составил  $(3,8 \pm 0,25)$  мкмоль/л, то есть находился у верхней границы нормы ( $P > 0,05$ ) и был в 1,55 раза меньше соответствующего показателя в первой группе ( $P < 0,01$ ). Содержание ДК в сыворотке крови обследованных больных первой группы уменьшился по сравнению с исходным уровнем в 1,39 раза и составлял на момент завершения лечения в среднем  $(16,8 \pm 0,2)$  мкмоль/л, что было больше нормы в 1,77 раза ( $P < 0,001$ ) и в 1,49 раза больше соответствующего показателя во второй группе ( $P < 0,01$ ). У пациентов второй группы содержание ДК в сыворотке снизился по сравнению с первоначальным в 1,66 раза и равнялся  $(11,6 \pm 0,3)$  мкмоль/л, что было лишь в 1,22 раза менее значений нормы для данного показателя ( $P < 0,05$ ). Интегральный показатель ПГЭ у пациентов первой группы в динамике лечения уменьшился в среднем в 1,72 раза и до-

стиг значений ( $5,7 \pm 0,35$ )%, что, однако, было более нормы в 1,63 раза ( $P < 0,001$ ), у пациентов второй группы – в 1,55 раза и достиг значений ( $4,5 \pm 0,2$ )%, что, однако, было больше нормы в 1,2 раза ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, у больных ДЗП была выявлена активация процессов липопероксидации биологических мембран. Наличие коморбидности с СД 2-го типа способствует более существенной активации процессов ПОЛ, что документируется увеличением содержания в сыворотке крови продуктов липопероксидации – ДК и МДА, а также повышением показателя ПГЭ. Использование средства общепринятой терапии у больных ДЗП на фоне ХОБЛ не обеспечивает нормализации процессов липопероксидации, что требует назначение таким больным препаратов с антиоксидантным действием.

### **Выводы**

1. У больных ДЗП в периоде обострения хронического патологического процесса в ГБС выявлены четко выраженные признаки активации липопероксидации, которые характеризуются повышением в сыворотке крови концентрации промежуточных (ДК) и конечных (МДА) продуктов ПОЛ и увеличением показателя ПГЭ. У лиц с коморбидной патологией в виде ДЗП на фоне ХОБЛ концентрация в сыворотке крови МДА была в 1,53 раза выше, чем у больных НАСГ с отсутствием СД 2-го типа, уровень ДК – в 1,21 раза выше и показатель ПГЭ – в 1,51 раза больше. Это свидетельствует о негативном влиянии ХОБЛ на патогенетические механизмы формирования ДЗП в плане усиления процессов пероксидации липидного слоя биомембран гепатоцитов.

2. При применении общепринятой терапии у больных ДЗП происходило снижение содержания в сыворотке крови промежуточных (ДК) и конечных (МДА) продуктов липопероксидации и показателя ПГЭ. При сочетании ДЗП и ХОБЛ, по сравнению больными ДЗП, у которых ХОБЛ отсутствовал, после завершения общепринятой терапии содержание МДА в сыворотке, крови был выше в 1,55 раза, ДК – в 1,49 раза, показатель ПГЭ в 1,36 раза. Сохранение более значительных нарушений метаболического гомеостаза за счет возможного повышения показателей липопероксидации при ДЗП на фоне ХОБЛ указывает на более выраженную деструкцию клеточных мембран вследствие сохранения процессов окисления их липидного слоя.

3. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным проанализировать возможную эффективность применения у больных ДЗП на фоне ХОБЛ препаратов, обладаю-

щих антиоксидантными свойствами.

4. Перспективой наших дальнейших исследований является анализ показателей синдрома клиничко-биохимического эндогенной „метаболической“ интоксикации у больных ДЗП на фоне ХОБЛ для определения взаимосвязей между различными звеньями патогенеза этой сочетанной патологии.

#### Литература

1. Бокова Т.А. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом. *Гастроэнтерология*. 2011;6:28-34 [Bokova T.A. Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of pathology of the hepatobiliary system in patients with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2011;6:28-34 (In Russ.)] doi 10.15690/vramn636
2. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013;1:42–48 [Vyalov S.S. Cytolysis syndrome in gastroenterology: management of patients in general practice. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2013;1:42–48 (In Russ.)] doi 10.26442/20751753.2018.12.180083
3. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика. СПб.: изд-во «Крылов», 2008. 192 с. [Popova Yu.S. Diseases of the liver and gallbladder. Diagnosis, treatment, prevention. St. Petersburg: publishing house “Krylov”, 2008. 192 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9717-0654-0
4. Ватутин Н. Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиника и лечение. *Архивъ внутренней медицины*. 2015; 6 (26): 3-13 [Vatutin N. T., Smirnova A. S., Taradin G. G. Chronic obstructive pulmonary disease: definition, epidemiology, pathophysiology, clinic and treatment. *Archive of internal medicine*. 2015; 6 (26): 3-13. (In Russ.)] doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-6-3-13
5. Евсейчик Е.С., Потапова И.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к диагностике и лечению с учетом коморбидности : практическое пособие для врачей. Гомель, 2019. 24 с. [Evseichik E.S., Potapova I.I. Chronic obstructive pulmonary disease: modern approaches to diagnosis and treatment taking into account comorbidity: a practical guide for physicians. Gomel, 2019. 24 p. (In Russ.)] ISBN 616.24-036.12-07-08(075.8)
6. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга. Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. 170 с. [Ivanova L.N. Pathology of the digestive system under environmental pressure. Lugansk: publishing house of Leningrad State Medical University, 2000. 170 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-299-00530-1
7. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 799 с. [Zimmerman Ya.S. Gastroenterology: a guide. M.: GEOTAR-Media, 2013. 799 p. (In Russ.)] ISBN 978 5 9704 0969 5

8. Козлова Н. М., Тюрюмин Я. Л., Кулинский В. И., Галеев Ю. М. Метаболические изменения в крови и функциональное состояние гепато-билиарной системы при хронических холециститах. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 8: 32-37 [Kozlova N. M., Tyuryumin Ya. L., Kulinsky V. I., Galeev Yu. M. Metabolic changes in the blood and the functional state of the hepatobiliary system in chronic cholecystitis. *Siberian Medical Journal*. 2009; 8: 32-37 (In Russ.)] doi 178663435

9. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Моршон; 2000. 320 с. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statistical methods in bio-medical research using Excel*. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)] ISBN 966-7632-33-4

### Резюме

**Ермоленко А.В.** Показатели перекисного окисления липидов у больных диффузными заболеваниями печени на фоне хронической обструктивной болезни легких в динамике общепринятого лечения.

Установлено, что у больных диффузными заболеваниями печени в периоде обострения хронического патологического процесса в гепатобилиарной системе были выявлены признаки активации процессов липопероксидации, которые характеризуются повышением в сыворотке крови концентрации диеновых конъюгат та малонового диальдегида и увеличением показателя перекисного гемолиза эритроцитов, причем максимальная выраженность данных процессов наблюдалось при наличии коморбидной патологии в виде ДЗП на фоне ХОБЛ. Использование общепринятой терапии не обеспечило нормализации изученных показателей метаболического гомеостаза.

**Ключевые слова:** диффузные заболевания печени, хроническая обструктивная болезнь печени, перекисное окисление липидов, общепринятое лечение.

### Summary

**Ermolenko A.V.** Indicators of lipid peroxidation in patients with diffuse liver diseases against the background of chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of conventional treatment.

It was established that in patients with diffuse liver diseases in the period of exacerbation of a chronic pathological process in the hepatobiliary system, signs of activation of lipid peroxidation processes were revealed, which are characterized by an increase in the concentration of diene conjugates and malondialdehyde in the blood serum and an increase in the rate of peroxide hemolysis of erythrocytes, and the maximum severity of these processes was observed at the presence of comorbid pathology in the form of DZP against the background of COPD. The use of conventional therapy did not ensure the normalization of the studied indicators of metabolic homeostasis.

**Key words:** diffuse liver disease, chronic obstructive liver disease, lipid peroxidation, conventional treatment.

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

**ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ, СОЧЕТАННОЙ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ****О.В. Кондуфор, Я.А. Соцкая***ГУ ЛНР «Луганский государственный университет имени Святителя Луки»***Введение**

В настоящее время в высокоразвитых странах наблюдается тенденция повышения числа больных хронической патологией гепатобилиарной системы, в том числе и хроническими гепатитами неинфекционного генеза, что стали одними из ведущих в общей структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля [1]. По данным литературы, хронические гепатиты неинфекционной природы являются предметом активного изучения последних нескольких десятков лет. К настоящему моменту определено разнообразие основных этиологических факторов неинфекционной природы, вызывающих воспалительную реакцию с развитием цитолитического процесса, сменяющегося фиброобразованием [2].

Установлено увеличение числа больных хроническим токсическим гепатитом и циррозом печени, связанных с хроническим алкоголизмом, что приводит к возникновению алкогольной болезни печени (АБП), а также воздействием гепатотоксических веществ, необоснованным применением лекарственных препаратов [3]. АБП составляет значительную часть всех поражений печени токсического характера и является современной медико-социальной проблемой. По распространенности и социальной значимости она занимает второе место после заболеваний печени вирусной этиологии [4]. Систематическое употребление алкоголя приводит прежде всего к развитию алкогольного стеатогепатита (АСГ), в дальнейшем к хроническому гепатиту (жировая дистрофия с некрозами гепатоцитов, мезенхимальной реакцией), при условии дальнейшего прогрессирования - к циррозу печени - необратимому процессу с системными проявлениями алкоголизма - энцефалопатией, кардиомиопатией и т. [5].

Алкоголь и его токсические метаболиты негативно действуют как на весь организм в целом, так и в особенности - на центральную нервную систему, провоцируя развитие цереброваскулярной патологии (ЦВП). Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) - это группа болезней головного мозга, которые обусловлены патологическими изменениями церебральных сосудов и сопровождаются нарушением мозгового кровообращения. В своей работе врачи общей практики, врачи внутренней медицины чаще всего сталкиваются с хронической ишемией мозга (I67.8), церебральным атеросклерозом (I67.2), гипертензивной энцефалопатией (I67.4) и другими формами заболевания [10].

Клинический опыт показывает, что в настоящее время ХГ этаноловой этиологии и цирроз печени вследствие АБП часто сочетается с цереброваскулярными заболеваниями, в частности с ХЦВЗ, что негативно влияет на ход такой сопряженной длительно существующей патологии. Однако в литературе имеются единичные сообщения, указывающие на взаимоотношение этих хронических состояний [5, 6].

В ряде работ было установлено, что решающую роль в интимных механизмах взаимоотношения влияния данной сочетанной патологии играет синдром эндогенной «метаболической» интоксикации (СМИ), который характерен для многих заболеваний воспалительного характера [6, 7].

Согласно данной концепции, в организме больных накапливаются так называемые «средние молекулы» (СМ) - вещества средней молекулярной массы от 500 до 5000 дальтон, которые представляют собой продукты патологического метаболизма и обладают высокой токсичностью, особенно входящие в состав пула СМ пептиды средней молекулярной массы - обломки белковых молекул, образовавшихся в результате искаженного метаболизма [7, 8]. Наличие повышенного уровня СМ в организме обуславливает поддержка неспецифической «метаболической» интоксикации с характерным для указанного патологического состояния клинической симптоматикой - общей слабостью, недомоганием, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, снижением аппетита, астенизацией и т.д. [8]. Наличие СМИ у больных АБП, сочетанной с ЦВП требует разработки новых схем лечения с использованием современных препаратов.

**Целью работы** было изучение влияния гепатопротектора на основе адеметионина с антидепрессивным и нейропротективным

действием – самеликса и комбинированного метаболического препарата на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты – цитофлавина на уровень „средних молекул“ у больных с АБП, сочетанной с ЦВП.

### **Материалы и методы исследования**

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 112 больных с АБП в сочетании с ЦВП. Из анамнеза было известно, что 47 пациентов перенесли ишемический инсульт головного мозга, а 65 - страдали дисциркуляторной энцефалопатией. Из обследованных нами больных было 80 мужчин и 32 женщины в возрасте от 40 до 65 лет.

Диагноз АБП был установлен после детального сбора анамнеза, объективного осмотра, лабораторного и инструментального методов исследования, руководствуясь клиническими рекомендациями РФ «Диагностика и лечение алкогольной жировой болезни печени». Использовали анкету «CAGE» в качестве опросника для количественной оценки употребляемого алкоголя. Исключали из дальнейшего исследования пациентов с наличием положительных маркеров к HCV, HBV, HDV-инфекции, аутоиммунный гепатит, цирроз. Этиологическими факторами ЦВЗ являлись атеросклероз, артериальная гипертензия или их сочетание.

Все больные, находившиеся под наблюдением, получали общепринятое лечение, которое включало диетотерапию, гепатопротекторные препараты, дезинтоксикационную терапию, ноотропы, мембранопротекторы, сорбенты, спазмолитики, антиоксиданты. Все пациенты были разделены на две группы по 56 человек в каждой – основную и сопоставления. Основная группа дополнительно к общепринятому лечению получала гепатопротектор на основе адеметионина с антидепрессивным и нейропротективным действием (самеликс) по 400 мг/сут в/в капельно в течение 10 дней подряд. С целью коррекции цереброваскулярных нарушений назначали также комбинированный метаболический препарат на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты (цитофлавин) – по 10 мл в/в капельно в разведении на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 10 дней, а затем переходили на таблетированные формы - по 2 табл. 2 раза в сутки в течение 30 дней.

Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования, у больных, находившихся под наблюдением, изучали в динамике уровень СМ в сыворотке крови по методу Николайчика и соавто-

ров. Определение осуществляли дважды – при поступлении в стационар и после окончания курса лечения.

### Полученные результаты и их обсуждение

До начала лечения обследованные больные с АБП в сочетании с ЦВП предъявляли жалобы на общую слабость, недомогание, повышенную раздражительность, снижение работоспособности, головокружения, головную боль, тяжесть в области правого подреберья, горечь или металлический привкус во рту. Кроме того, более 80% пациентов предъявляли жалобы на быструю утомляемость, снижение внимания и памяти, особенно на текущие события, имена, номера телефонов. При объективном осмотре выявляли субиктеричность склер по периферии, мраморность конечностей, единичные пятна Минкова и телеангиоэктазии, гепатомегалию в пределах 2-5 см, чувствительность края печени при пальпации, у части пациентов - спленомегалию. По данным сонографического исследования органов брюшной полости в большинстве случаев выявляли диффузные фибротические изменения паренхимы печени различной степени выраженности, повышение или неравномерность ее эхогенности.

При неврологическом обследовании у большинства пациентов выявлены чувствительные, дискоординаторные расстройства, астенический синдром. При выполнении компьютерной томографии или МРТ головного мозга у пациентов выявлены изменения, характерные для ЦВЗ. Специализированное исследование, собственно, которое и являлось нашей целью, позволило установить, что у всех обследованных больных с АБП на фоне ЦВП имели место существенные нарушения со стороны специфических лабораторных показателей уже на этапе установления диагноза (то есть до начала лечения). Они заключались в наглядном повышении уровня СМ в сыворотке крови у всех обследованных пациентов, что указывает на наличие синдрома «эндогенной» интоксикации у этих больных (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Уровень СМ у больных до начала лечения (M±m)**

Биохимические показатели	Норма	Основная группа (n=66)	Группа сопоставления (n=66)	P
СМ, г/л	0,56±0,08	3,69± 0,07***	3,75± 0,09***	<0,01

**Примечание:** в таблице вероятность разницы между показателем группы и нормой \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; P – вероятность разницы между показателями в основной группе и группе сопоставления.

Так, при норме показателя СМ  $0,56 \pm 0,08$  г/л, у больных с наличием АБП на фоне ЦВП он составлял в среднем  $3,69 \pm 0,07$  г/л в основной и  $3,75 \pm 0,09$  г/л в группе сопоставления соответственно ( $P < 0,01$ ). То есть, концентрация СМ в сыворотке крови у больных данного профиля превышала нормальные значения в 6,6 раз, составляя в среднем  $3,72 \pm 0,8$  г/л.

Таким образом, как видно из таблицы 1, до начала проведения лечения не отмечалось существенных расхождений между уровнем СМ у больных АБП на фоне ЦВП обеих групп – основной и сопоставления. Итак, у всех обследованных пациентов на момент первого осмотра имел место синдром эндогенной “метаболической” интоксикации, что проявлялось существенным повышением концентрации СМ в сыворотке крови.

Таблица 2

Уровень СМ у больных после лечения (M±m)

Биохимические показатели	Норма	Основная группа (n=66)	Группа сопоставления (n=66)	P
СМ, г/л	$0,56 \pm 0,08$	$0,58 \pm 0,05$	$1,51 \pm 0,02$	$< 0,01$

При изучении уровня СМ у больных АБП на фоне ЦВП на момент выписки из стационара было установлено, что у больных, которые составили основную группу, отмечается практически полная нормализация данного показателя, в то время как в группе сопоставления, несмотря на некоторую положительную динамику, уровень СМ оставался достоверно выше нормы (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности самеликса и цитофлавина в комплексе лечения больных с данной коморбидной патологией.

**Выводы**

1. У больных АБП на фоне ЦВП имеют место существенные изменения биохимических показателей, а именно повышение концентрации «средних» молекул, что свидетельствует о наличии синдрома „метаболической” интоксикации.
2. Включение гепатопротектора на основе адеметионина и комбинированного антигипоксанта цитофлавина в комплекс лечебных мероприятий способствует нормализации уровня данных показателей, ликвидации синдрома «метаболической» интоксикации.

3. В дальнейшем будет целесообразно изучить влияние данного комплекса препаратов на другие лабораторные показатели у данного контингента больных.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. РЖГГК. 2015; 2:41-57. [Ivashkin V.T., SHirokova E.N., Maevskaaya M.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and treatment of cholestasis. RJGGK. 2015; 2:41-57 (In Russ.)]
2. Ильченко Л.Ю., Корович Т.И. Лекарственная болезнь печени: роль гепатопротекторов в ее терапии. Медицинский совет. 2017; 3:42-8. [Ishchenko, L.Y., Korovich T.I. Drug-induced liver disease: the role of hepatoprotectors in its therapy. Medical advice. 2017; 3:42-48 (In Russ.)]
3. Анпилогов А.И., Храмов М.М., Тютликова Л.А. Токсические гепатиты в практике инфекциониста. Вестник Смоленской медицинской академии. 2019; 1:105-7. [Anpilogov, A.I., Hramov M.M., Tyutlikova L.A. Toxic hepatitis in the practice of an infectious disease specialist. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. 2019; 1:105-7. (In Russ.)]
4. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. Медицинский совет. 2013; 6:42-9. [Antonenko, O.M. Toxic lesions of the liver: ways of pharmacological correction. Medical advice. 2013; 6:42-9. (In Russ.)]
5. Буланова Е.Л., Либет Я.А. Редкий вариант токсического гепатита. Клиническая геронтология. 2018; 9:36-9. [Bulanova, E.L., Libet YA.A. A rare variant of toxic hepatitis. Clinical gerontology. 2018; 9:36-9. (In Russ.)]
6. Беспалова, И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Сибирский медицинский журнал. 2017; 2:5-9. [Bespalova, I.D., Ryazanцева N.V., Kalyuzhin V.V. Systemic inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome and associated diseases. Siberian Medical Journal. 2017; 2:5-9. (In Russ.)]
7. Королева М.В. Клинико – лабораторная оценка эффективности препаратов с антиоксидантными свойствами в терапии экзогенно-токсического поражения печени. Вестник ВолгГМУ. 2015; 2: 94-7. [Koroleva M.V. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of drugs with antioxidant properties in the treatment of exogenous toxic liver damage. Vestnik VolgGMU. 2015; 2:94-7. (In Russ.)]
8. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншианов А.К., и др. Коррекция уровня эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени. Главный врач.

2020;1:13–6. [Pavlov A.I., Novanov A.V., Havanshanov A.K., et al. Correction of endotoxin levels in patients with alcoholic liver disease. *Chief Physician*. 2020;1:13–6. (In Russ.)]

9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. Киев: Морсион; 2000. 320 с. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statistical methods in bio-medical research using Excel*. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)] ISBN 966-7632-33-4

10. Liu M, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017; 39(6):573-580. doi: 10.1080/01616412.2017.1317904

### Резюме

**Кондуфор О.В., Соцкая Я.А.** Оценка уровня эндогенной интоксикации у больных с алкогольной болезнью печени, сочетанной с цереброваскулярной патологией в динамике лечения.

Изучены клинико-биохимические особенности алкогольной болезни печени в сочетании с цереброваскулярной патологией в виде значительного повышения эндотоксических продуктов – средних молекул. Установлено, что у обследованных больных после лечения, получавших дополнительно гепатопротектор на основе адеметионина и антигипоксанта цитофлавин, наблюдаются изменения, свидетельствующие о ликвидации синдрома «метаболической интоксикации».

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, цереброваскулярная патология, эндогенная интоксикация, лечение.

### Summary

**Kondufor O.V., Sotskaya Ya.A.** Evaluation of the level of endogenous intoxication in patients with alcoholic liver disease associated with cerebrovascular pathology in the course of treatment.

The clinical and biochemical features of alcoholic liver disease in combination with cerebrovascular pathology were studied in the form of a significant increase in endotoxic products - medium molecules. It has been established that in the examined patients after treatment, who additionally received a hepatoprotector based on ademetionine and the antihypoxant Cytoflavin, changes are observed that indicate the elimination of the “metabolic intoxication” syndrome.

**Key words:** alcoholic liver disease, cerebrovascular pathology, endogenous intoxication, treatment.

*Рецензент: д.мед.н., профессор Я.А. Соцкая*

**АНАЛИЗ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ,  
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОГЕННОЙ  
ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ  
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Н.Е. Моногарова, Е.Ю. Бойко, К.Н. Бородий,

Ю.В. Забазнова, Е.В. Семендяева

ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

**Введение**

Одной из наиболее актуальных проблем с позиций клинической медицины является коморбидность [1], которая в XXI веке благодаря активной научно-исследовательской деятельности мирового медицинского сообщества постепенно стала оформляться в систему знаний о возможных закономерностях сочетаемости различных заболеваний, их частоты и степени отягощенности, а также о рационализации лечебных тактик в тех или иных клинических ситуациях [2]. В некоторой степени на сегодняшний день стали ясны основные причины коморбидности: анатомическая близость, единство патогенетических механизмов, причинно-следственные связи и осложнения [3].

Принимая во внимание тот факт, что на протяжении нескольких десятилетий бронхиальная астма (БА) входит в число заболеваний с четко намеченным ростом распространенности [4], в разрезе коморбидности она представляет особый интерес. В 2016 г. X. Su et al. были представлены результаты метаанализа, целью которого стало выделение наиболее часто встречающихся коморбидных состояний у пациентов с БА. Согласно полученным данным, среди них была обозначена гастроэнтерологическая патология [5]. В свою очередь, Глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA), определяя перечень коморбидных заболеваний, наиболее значимых для БА, включила в него гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) [6].

К настоящему времени негативное влияние ГЭРБ на процесс достижения контроля БА уже продемонстрировано в ряде иссле-

дований [7], однако по-прежнему остается масса нерешенных вопросов, которые на фоне отсутствия национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с коморбидными заболеваниями, подчеркивают необходимость дальнейшего углубленного изучения проблемы сочетанного течения указанных заболеваний. В частности, учитывая современные тенденции и наличие некоторых данных, касающихся роли дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе в патогенезе как БА [8], так и ГЭРБ [9], перспективным представляется исследование маркеров оксидативного стресса (ОС) при коморбидности этих заболеваний.

О важнейшей роли ОС в патогенезе развития и прогрессирования БА убедительно свидетельствуют экспериментальные и клинические данные последних лет, подтверждающие его связь с анатомо-физиологическими особенностями бронхолегочной системы, а также с экзо- и эндогенными факторами запуска свободнорадикальных процессов [8]. На фоне воспаления происходит активация альвеолярных макрофагов и других фагоцитирующих клеток, вырабатывающих активные формы кислорода (АФК), которые инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ). При этом, помимо АФК, в последнее время исследователи все большее внимание уделяют активным формам азота (АФА) и, в частности, оксиду азота (NO), рассматривая его как универсальный трансмисмиттер в развитии самых различных патологических состояний [10]. Основное количество NO синтезируется в эпителиальных клетках нижних отделов респираторного тракта, секретирующих NO в просвет дыхательных путей, где он во время выдоха смешивается с альвеолярным NO, что обуславливает усреднение его концентрации в выдыхаемом воздухе [11]. Специалисты рассматривают детекцию NO в выдыхаемом воздухе ( $\text{NO}_{\text{ex}}$ ) как потенциальный метод объективизации диагностики уровня контроля БА [12], несомненным преимуществом которого является его высокая чувствительность и неинвазивность.

NO, как известно, имеет широкий спектр биологического действия и участвует не только в физиологических, но и патологических процессах. NO и его метаболиты обладают прооксидантными свойствами, инициируют свободнорадикальное окисление липидов и белков. Кроме того, при определенных условиях метаболиты NO, вступая в реакцию с супероксидным анион-радикалом, образуют токсичные соединения [13]. Доказано, что их токсическое влия-

ние тесно связано с развитием синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ), занимающего важное место в патогенезе БА. Универсальным биохимическим маркером ЭИ являются молекулы средней массы (МСМ), которые, приобретая роль вторичных токсинов, способны усугублять течение патологического процесса [14, 15]. Уровень МСМ коррелирует с тяжестью состояния больного и может расцениваться как показатель степени эндотоксикоза при различных заболеваниях [15]. Принимая во внимание тот факт, что синдром ЭИ – один из основных факторов, определяющих тяжесть течения хронических патологий [14], исследование маркеров этого процесса может представлять интерес с позиций изучения «феномена взаимоотношения» при наличии коморбидной патологии – БА и ГЭРБ.

**Цель исследования:** определение диагностически и прогностически значимых показателей маркеров воспаления, окислительного стресса и эндогенной интоксикации у больных БА в сочетании с ГЭРБ путем оценки уровня  $\text{NO}_{\text{ex}}$ , определения суммарного значения метаболитов  $\text{NO}$ , показателей каталазы и диеновых конъюгатов в сыворотке крови, а также изучения спектра МСМ.

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

Обследованы 40 пациентов со среднетяжелым частично контролируемым и неконтролируемым течением БА, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО). В зависимости от наличия/отсутствия сопутствующей ГЭРБ больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 20 человек с сочетанием БА и ГЭРБ, во 2-ю – 20 пациентов с БА без сопутствующей ГЭРБ. Верификацию диагноза БА, определение формы заболевания и тяжести течения осуществляли в соответствии с рекомендациями GINA-2022. Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно Монреальскому консенсусу (2006 г.). В контрольную группу вошли 20 относительно здоровых лиц, не имеющих патологии бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Исследование проходило в соответствии со стандартами и принципами Хельсинской Декларации (1975 г. с поправками 2005 г.), от всех его участников ( $n = 60$ ), было получено добровольное письменное информированное согласие.

Выраженность локального воспаления у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ оценивали по уровню  $\text{NO}_{\text{ex}}$ , определяемому с помощью прибора «NIOX MINO». Также изучали суммарный показатель мета-

болитов NO (MOA), нитритов (NO<sub>2</sub>) и нитратов (NO<sub>3</sub>) в сыворотке крови с помощью реактива Грисса с последующим колориметрическим измерением оптической плотности продукта реакции розово-красного цвета на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм [16]. Содержание метаболитов NO выражали в мкмоль/л.

Состояние окислительного стресса оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК) в крови (Е/мл), для определения которых использовали методику В.Б. Гаврилова и соавт. [17] на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 233 нм. Измерение активности каталазы, ферментативного компонента антиоксидантной защиты, осуществляли, исходя из способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [18]. Интенсивность окраски фотометрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 410 нм. За единицу активности каталазы принимали мкат/л.

Для исследования уровня МСМ, маркеров ЭИ, применяли скрининговый метод, основанный на осаждении белков из исследуемой жидкости (сыворотка крови) 10%-ным раствором трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции сыворотки крови в диапазоне 238 нм – 280 нм. При длине волны 238 нм исследовали фракцию, содержащую аминокептиды (МСМ-238), при 254 нм – пептидную фракцию (МСМ-254), при 260 нм – нуклеотидную фракцию (МСМ-260), при 280 нм – фракцию, содержащую ароматические хромофоры (МСМ-280) [19]. Концентрацию МСМ выражали в Е/мл.

Данные, полученные при обследовании больных из 1-й и 2-й групп, сравнивали между собой, а также с результатами контрольной группы. Статистическую обработку проводили с использованием метода вариационной статистики на базе стандартных программ корреляционного анализа с вычислением среднестатистических величин:  $M$ ,  $m$ . Достоверность данных оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ). Разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

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

При исследовании NO<sub>ex</sub> отмечались достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между 1-й и 2-й группами сравнения: в 1-й группе данный показатель в среднем составил  $66,73 \pm 4,81$  ppb, во 2-й –  $46,67 \pm 3,52$  ppb. При этом у больных из 1-й группы по сравнению с группой контроля ( $18,5 \pm 2,31$  ppb) NO<sub>ex</sub> был в 3,6 раз выше, а во 2-й – в 1,5 раза

( $p < 0,05$ ), что указывает на более значимую интенсивность локального воспалительного процесса при наличии у пациентов коморбидной патологии – БА в сочетании с ГЭРБ (табл. 1).

Таблица 1

**Уровень  $NO_{ex}$  у обследованных по группам ( $M \pm m$ ).**

Группа	$NO_{ex}$ ppb ( $M \pm m$ )	Достоверность различий (p)
Контроль (n=20)	18,5±2,31	$P_{1,0}=0,00017$
БА+ГЭРБ (n=20)	66,73±4,81	$P_{2,0}=0,00001$
БА (n=20)	46,67±3,52	$P_{2,1}=0,0053$

В процессе изучения показателей содержания МОА в сыворотке крови у пациентов 1-й группы среднее значение (6,29±2,10 мкмоль/л) оказалось несколько выше, чем во 2-й группе (5,85±1,89 мкмоль/л) – различие было недостоверным ( $p > 0,05$ ). Однако по сравнению с группой контроля (4,12±0,97 мкмоль/л) данные и по 1-й, и по 2-й группе имели статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Среднее значение ДК также достоверно не отличалось ( $p > 0,05$ ) в 1-й (3,76±2,08 Е/мл) и во 2-й группах (3,48±0,97 Е/мл) и показало статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия по сравнению с группой контроля (2,11±0,18 Е/мл) (табл. 2). Эти результаты подчеркивают ведущую роль в развитии окислительного стресса имеющейся у обследованных пациентов патологии бронхолегочной системы – БА, без существенного вклада в этот процесс поражения пищевода – ГЭРБ.

Таблица 2

**Уровень показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты обследованных по группам ( $M \pm m$ ).**

Показатель	Группы сравнения			Референсные значения
	БА+ГЭРБ	БА	Контроль	
МОА, мкмоль/л	6,29±2,10*	5,85±1,89*	4,12±0,97	4,08–4,56
ДК, Е/мл	3,76±2,08*	3,48±0,97*	2,11±0,18	1,5–2,5
Каталаза, мкат/л	15,37±3,43*	14,72±3,12*	18,9±1,90	10,6–20,3
МСМ-238 нм, Е/мл	0,89±0,015*	0,81±0,011*	0,65±0,008	0,56–0,76
МСМ-254 нм, Е/мл	0,27±0,011	0,23±0,009	0,22±0,003	0,18–0,24
МСМ-260 нм, Е/мл	0,25±0,008	0,21±0,005	0,19±0,002	0,16–0,28
МСМ-280 нм, Е/мл	0,47±0,009**	0,39±0,006*	0,27±0,003	0,18–0,30

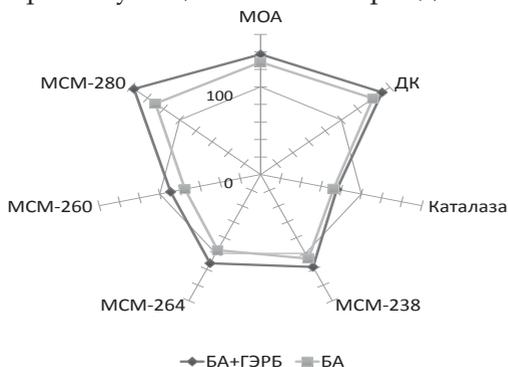
**Примечание:** \* – достоверность разницы ( $p < 0,05$  по критерию Стьюдента) в сравнении с данными контрольной группы, \*\* – достоверность разницы ( $p < 0,05$  по критерию Стьюдента) в сравнении с данными 2-й группы (БА без сопутствующей ГЭРБ).

Средний уровень каталазы во всех группах обследованных находился в пределах референсных значений, но при этом и в 1-й ( $15,37 \pm 3,43$  мкат/л), и во 2-й ( $14,72 \pm 3,12$  мкат/л) группах он был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группе контроля ( $18,9 \pm 1,90$  мкат/л). Это позволяет сделать предположение о некотором снижении адаптационного потенциала организма в пределах допустимых значений, возможно связанном с наличием у пациентов БА со среднетяжелым частично контролируемым и неконтролируемым течением.

Исследование спектра катаболической фракции МСМ показало следующие результаты: среднее содержание МСМ-238 в плазме крови не имело достоверных различий между 1-й ( $0,89 \pm 0,015$  Е/мл) и 2-й ( $0,81 \pm 0,011$  Е/мл) группами ( $p > 0,05$ ), однако по сравнению с группой контроля ( $0,65 \pm 0,008$  Е/мл) в обеих группах больных наблюдались статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ). При этом по двум другим показателям этой фракции МСМ наблюдалась иная картина. Между средним значением МСМ-254 в 1-й ( $0,27 \pm 0,011$  Е/мл), 2-й группе ( $0,23 \pm 0,009$  Е/мл) и в группе контроля ( $0,22 \pm 0,003$  Е/мл) статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Причем средний показатель во 2-й группе находился в пределах референсных значений, а в 1-й – незначительно превышал верхнюю границу нормы. Среднее значение МСМ-260 во всех группах оказалось в пределах нормы и не имело достоверных ( $p > 0,05$ ) различий по группам. В 1-й группе данный показатель в среднем составил  $0,25 \pm 0,008$  Е/мл, во 2-й –  $0,21 \pm 0,005$  Е/мл, в группе контроля –  $0,19 \pm 0,002$  Е/мл. Все это может указывать на отсутствие значимого усиления катаболических процессов у всех обследованных.

В то же время при изучении показателей МСМ-280 нм нами были отмечены наиболее выраженные отклонения (рис. 1). В 1-й группе среднее значение МСМ-280 ( $0,47 \pm 0,009$  Е/мл) было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем во 2-й группе ( $0,39 \pm 0,006$  е/мл) и в группе контроля ( $0,27 \pm 0,003$  Е/мл). Различия между 2-й группой и группой контроля также были достоверны ( $p < 0,05$ ). Подобное увеличение пула МСМ-280, фракции, содержащей ароматические хромофоры, может быть сопряжено с накоплением в плазме крови тирозин- и триптофансодержащих пептидов, происходящим, вероятно, вследствие потери белками ароматических аминокислот в процессе их окислительной модификации, которая считается наиболее ранним и стабильным признаком поражения тканей при воздействии АФК. Учитывая статистически значимые отличия между группами

сравнения можно сделать вывод о том, что данный процесс более выражен у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ.



**Рисунок 1.** Степень отличий показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови пациентов с БА по группам в сравнении со значениями верхней границы нормы, которые приняты за 100% (%).

Дополнительно нами осуществлялась оценка коэффициента распределения МСМ-280/254 как отношения экстинкций при длинах волн 280 и 254 нм. Достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение данного показателя в 1-й и 2-й группах больных по сравнению с группой контроля было расценено как свидетельство усиления процессов перекисного окисления липидов и иммуногенеза, непосредственно связанного с изучаемой патологией и, опять же, подчеркнуло преобладающую роль анаболических процессов. При этом отсутствие статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) между 1-й и 2-й группами, как и в случае с МОА и ДК, вероятнее всего, может быть свидетельством первостепенного значения БА.

### Выводы

1. Проведенное исследование показало более выраженную интенсивность локального воспалительного процесса при наличии у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ по сравнению с больными БА без сопутствующей ГЭРБ, что может оказывать влияние на тяжесть течения коморбидных заболеваний.

2. В развитии ПОЛ отмечена первостепенная роль БА, вероятно обусловленная анатомо-физиологическими особенностями бронхолегочной системы, непосредственно связанными с экзо- и эндогенными факторами запуска свободнорадикальных процессов на фоне среднетяжелого частично контролируемого и неконтролируемого течения данного заболевания.

3. Зафиксированные изменения в спектре МСМ, маркеров ЭИ, могут быть расценены как свидетельство преобладания анаболических процессов над катаболическими у обследованных больных

при достоверном увеличении их выраженности в случае сочетанного течения БА и ГЭРБ.

4. Статистически значимое увеличение коэффициента распределения МСМ- 280/254 у больных с коморбидностью БА и ГЭРБ указывает на более интенсивное накопление в крови этих пациентов низкомолекулярных белков и пептидов и служит свидетельством усиления процессов свободнорадикального окисления.

### Литература

1. Власова Т.В., Шкарин В.В., Горбунова М.Л. и др. Коморбидность в клинической картине внутренних болезней: фокус на симптоматические гастродуоденальные язвы. Казанский медицинский журнал. 2017;98 (6):1012–1019 [Vlasova T.V., Shkarin V.V., Gorbunova M.L. et al. Comorbidity in the clinical picture of internal diseases: focus on symptomatic gastroduodenal ulcers. Kazan medical journal. 2017;98 (6):1012–1019. (In Russ.)] doi: 10.17750/KMJ2017-1012.
2. Шарабчиев Ю.Т., Антипов В.В., Антипова С.И. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века. Медицинские новости. 2014;8:6–11 [Sharabchiev Yu.T., Antipov V.V., Antipova S.I. Comorbidity is an actual scientific and scientific-practical problem of medicine in the XXI century. Medical news. 2014;8:6–11. (In Russ.)]
3. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клиническая медицина. 2012;10:4–11 [Vertkin A.L., Rummyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. Clinical Medicine. 2012;10:4–11. (In Russ.)]
4. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. Пульмонология. 2018;28 (3):341–358 [Avdeev S.N., Nenashcheva N.M., Zhudenko K.V. et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. Pulmonology. 2018;28 (3):341–358. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
5. Su X., Ren Y., Li M. et al. Prevalence of comorbidities in asthma and non-asthma patients: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(22):e3459. doi: 10.1097/MD.0000000000003459.
6. Бродская О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме. Практическая пульмонология. 2017;2:3–13 [Brodskaya O.N. Comorbidities in patients with asthma. Practical pulmonology. 2017;2:3–13 (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2020.03.000438.
7. Федорова С.О., Козлова Н.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с заболеваниями респираторного тракта. Acta bio-medica scientifica. 2018;3 (3):103–107 [Fedorova S.O., Kozlova N.M. Gastroesophageal reflux disease associated with diseases of the respiratory tract. Acta biomedica

*scientifica*. 2018;3 (3):103–107 (In Russ.)] doi:10.29413/ABS.2018-3.3.16.

8. Цветикова Л.Н., Будневский А.В., Провоторов В.М. и др. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса. *Лечащий врач*. 2017;2:79–82 [Tsvetikova L.N., Budnevsky A.V., Provotorov V.M. et al. The clinical course of bronchial asthma against the background of inhibition of oxidative stress. *The attending physician*. 2017; 2:79–82. (In Russ.)]

9. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Доктор.Ру*. 2021;20 (11):34–39 [Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V. et al. Clinical and biochemical characteristics of patients with various clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Doctor.Ru*. 2021;20 (11):34–39. (In Russ.)] doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-34-39

10. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П. и др. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2016;№1 (53):228–233 [Solovieva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P. et al. Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;1 (53):228–233. (In Russ.)]

11. Генне Н.А., Глухова М.В., Колосова Н.Г. и др. Оксид азота выдыхаемого воздуха у детей с легкой бронхиальной астмой в мониторинге противовоспалительной терапии. *Доктор.Ру*. 2020;19 (10):37–41 [Gerpe N.A., Glukhova M.V., Kolosova N.G. et al. Exhaled air nitric oxide in children with mild bronchial asthma in monitoring anti-inflammatory therapy. *Doktor.Ru*. 2020;19 (10):37–41 (In Russ.)] doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-37-41

12. Елисеева Т.И., Генне Н.А., Соодаева С.К. Комплексная оценка уровня контроля над бронхиальной астмой у детей на основе определения содержания метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и спирографических параметров. *Пульмонология*. 2013;6:51–56 [Eliseeva T.I., Gerpe N.A., Soodaeva S.K. Combined assessment of childhood asthma control level using nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate and lung function parameters. *Pulmonology*. 2013;6:51–56 (In Russ.)] doi:10.18093/0869-0189-2013-0-6-776-783

13. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смялянец М.А. и др. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014;12(1):24–28 [Lutsky M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A. et al. Free radical oxidation of lipids and proteins - a universal process of vital activity of the organism. *Successes of modern natural sciences*. 2014;12(1):24–28. (In Russ.)]

14. Виткина Т.И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014;2 (56):70–72 [Vitkina T.I. Medium molecules in as-

sessing the level of endogenous intoxication in chronic non-obstructive bronchitis. *Health. Medical ecology. The science.* 2014;2 (56):70–72. (In Russ.)]

15. Колмакова Т.С., Моргуль Е.В., Оксенюк О.С. и др. Показатели эндогенной интоксикации при аллергических заболеваниях у детей. *Вестн. ТвГУ. Сер.: Биология и экология.* 2019;3:25–34 [Kolmakova T.S., Morgul E.V., Oksenyuk O.S. et al. Indicators of endogenous intoxication in allergic diseases in children. *Bulletin of the Tver State University. Series: Biology and ecology.* 2019;3:25–34. (In Russ.)]

16. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Марченко В.В. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2000;2:6–9 [Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu., Marchenko V.V. et al. Nitric oxide and lipid peroxidation as factors of endogenous intoxication in emergency conditions. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2000;2:6–9 (In Russ.)]

17. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лаб. дело.* 1983;3:33–35 [Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma. *Lab. business.* 1983;3:33–35. (In Russ.)]

18. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело.* 1988;1:16–19 [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. et al. Method for determining the activity of catalase. *Lab. business.* 1988;1:16–19 (In Russ.)]

19. Ковалевский А.Н., Нифантьев О.Е. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы. *Лаб. дело.* 1989;10:35–39 [Kovalevsky A.N., Nifantiev O.E. Notes on the screening method for determining molecules of average mass. *Lab. business.* 1989;10:35–39 (In Russ.)]

### Резюме

**Моногарова Н.Е., Бойко Е.Ю., Бородий К.Н., Забазнова Ю.В., Семендяева Е.В.** Анализ маркеров воспаления, окислительного стресса и эндогенной интоксикации у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

В статье представлены результаты анализа показателей маркеров воспаления, окислительного стресса и эндогенной интоксикации у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Обследованы 40 пациентов со среднетяжелым частично контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмой, которые в зависимости от наличия либо отсутствия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни были разделены на две группы. В 1-ю вошли больные с данной коморбидной патологией, во 2-ю – без таковой. Согласно цели исследования изучали уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, определяли суммарное значение метаболитов оксида азота, оценивали показатели каталазы и диеновых конъюгатов в

сыворотке крови, а также спектр молекул средней массы. Исследование показало, что у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни интенсивность локального воспалительного процесса была более выражена по сравнению с больными бронхиальной астмой без сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В развитии перекисного окисления липидов отмечена первостепенная роль бронхиальной астмы, вероятно, обусловленная анатомо-физиологическими особенностями бронхолегочной системы, непосредственно связанными с экзо- и эндогенными факторами запуска свободнорадикальных процессов на фоне среднетяжелого частично контролируемого и неконтролируемого течения данного заболевания. Зафиксированные изменения в спектре молекул средней массы, маркеров эндогенной интоксикации, могут быть расценены как свидетельство преобладания анаболических процессов над катаболическими у обследованных больных при достоверном увеличении их выраженности в случае сочетанного течения бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, перекисное окисление липидов, оксид азота, молекулы средней массы.

### Summary

**Monogarova N.E., Boyko E.Yu., Borodiy K.N., Zabaznova Yu.V., Semendyaeva E.V.**

*Analysis of markers of inflammation, oxidative stress and endogenous intoxication in patients with bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease.*

The article presents the results of the analysis of indicators of markers of inflammation, oxidative stress and endogenous intoxication in patients with bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease. We examined 40 patients with moderate, partially controlled and uncontrolled course of bronchial asthma, who, depending on the presence or absence of gastroesophageal reflux disease, were divided into two groups. The 1st included patients with this comorbid pathology, the 2nd - without it. According to the purpose of the study, the level of nitric oxide in the exhaled air was studied, the total value of nitric oxide metabolites was determined, the indicators of catalase and diene conjugates in the blood serum, as well as the spectrum of average mass molecules were evaluated. The study showed that in patients with a combination of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease, the intensity of the local inflammatory process was more pronounced compared to patients with bronchial asthma without concomitant gastroesophageal reflux disease. In the development of lipid peroxidation, the primary role of bronchial asthma was noted, probably due to the anatomical and physiological characteristics of the bronchopulmonary system, directly related to exogenous and endogenous factors initiating free radical processes against the background of a moderate, partially controlled and uncontrolled course of this disease. The noted changes in the spectrum of medium-weight molecules, markers of endogenous intoxication, can be regarded as evidence of the predominance of anabolic processes over catabolic ones in the examined patients with a significant increase in their severity in the case of a combined course of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease.

**Key words:** bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, lipid peroxidation, nitric oxide, medium mass molecules.

*Рецензент: д.мед.н., профессор Г.П. Победенная*

**ПОКАЗАТЕЛИ АДЕНИЛОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ПНЕВМОКОНИОЗА**

**Г.В. Мякоткина, Я.А. Соцкая**  
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

В последние годы все больше регистрируются заболевания гастроэнтерологического и гепатологического профиля. В экологически неблагоприятных регионах, особенно Донбассе, с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками, у значительной части населения существенно нарушается функциональное состояние печеночной паренхимы вследствие негативного влияния токсичных соединений, что обуславливает повышенный уровень заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) [1, 2, 3]. В патогенезе хронических поражений печени также значительную роль играют медикаментозные препараты при их длительном употреблении, средства бытовой химии, консерванты и красители, входящие в состав пищи. Кроме того, в сфере угольной промышленности региона Донбасса в настоящее время профессиональные заболевания, в частности пневмокониоз, занимают одно из центральных мест среди профпатологии [4, 5, 6]. По данным разных авторов, пневмокониозом страдают от 27% до 53% рабочих различных «пылевых профессий». Причиной развития пневмокониозов является вдыхание мелкодисперсной пыли различного состава. Пылевые заболевания легких характеризуются необратимостью течения, приводят к потере трудоспособности, инвалидизации населения, а также существенно снижают продолжительность жизни [7].

ХДЗП нередко сочетается с пневмокониозом, патогенез которого тесно связан с нарушениями иммунного и метаболического гомеостаза, и существенно отягощает клиническое течение хронических заболеваний печени [8]. Коморбидная патология в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) на фоне пневмокониоза имеет тенденцию к длительному течению с частыми обострениями и нередко формированием резистентности к традиционным методам лечения, что сле-

дует рассматривать как свидетельство ослабления защитных систем организма, прежде всего иммунной системы [9, 10]. Установлена важная роль энергетического метаболизма в обеспечении нормального функционирования органов и тканей всего организма. При этом печень имеет наиболее важное значение в регуляции энергетического обмена как универсальная биохимическая лаборатория, в том числе в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ) и других энергетических соединений. При большинстве хронических патологических процессов в организме больного человека отмечается понижение ресинтеза АТФ и понижение энергетического потенциала органов и тканей. Известно, что у больных с НАСГ существенно нарушен липидный обмен, который считается тесно связанным с энергетическим метаболизмом. Основная роль в энергетическом метаболизме принадлежит синтезу АТФ как главного макроэргического соединения, ресинтез которого осуществляется постепенно из АДФ и АМФ. Суммарно адениновые нуклеотиды, а именно АТФ, АДФ и АМФ составляют систему адениловой системы [11]. Поэтому мы сочли интересным изучить особенности энергетического метаболизма у больных НАСГ на фоне пневмокониоза.

**Цель работы** – оценка показателей адениловой системы у больных НАСГ на фоне пневмокониоза при лечении общепринятыми методами.

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

В группу обследования входило 38 больных в возрасте от 35 до 59 лет. Все обследованные пациенты постоянно проживали в условиях крупного промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что отрицательно сказывалось на состоянии их здоровья. Общепринятые лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучались биохимические характеристики с внедрением унифицированных способов [12, 13], которые включали определение в крови уровня общего билирубина и его фракций, активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ; содержания холестерина и альбумина в сыворотке крови, активности экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЛФ) и гаммаглутамилтраспептидазы (ГТПП); показателя тимоловой пробы. Для реализации цели работы анализировались показатели адениловой системы, а именно адено-

зинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинмонофосфат (АМФ) в гомогенате эритроцитов периферической крови методом тонкослойной хроматографии [14]. Хроматография проводилась на приборе ФК-14 в призматической камере с системой растворителей диоксиана – вода – аммиак (6:4:1) с последующим измерением оптической плотности элюатов спектрофотометрически при длине волны 260 нм [14]. Подсчитывали энергетический заряд эритрона (ЭЗЭ) как соотношение АТФ/(АДФ+АМФ) [11]. Изучение показателей адениловой системы проводилось до начала и на момент завершения общепринятого лечения.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере Intel Pentium Core Duo при помощи одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2010, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT - Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [15].

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

К моменту начала лечения большинство обследованных нами больных НАСГ на фоне пневмокониоза жаловались на наличие тяжести в правом подреберье, постоянное чувство утомляемости, которое наблюдалось у всех обследованных и не исчезало после отдыха, одышку при умеренной физической нагрузке; общая слабость и выраженное недомогание отмечались у подавляющего большинства обследованных. Характерно также наличие повышенной раздражительности, выраженной эмоциональной лабильности, снижения аппетита, тупой диффузной боли в мышцах и в суставах (миалгии и артралгии), которые усиливались после физической нагрузки. Нередко имел место периодически возникающий субфебрилитет, преимущественно в вечернее время. По данным сонографического исследования органов брюшной полости установлено увеличение размеров печени, повышение ее эхоплотности и другие изменения, которые в целом были характерны для наличия стеатоза этого органа.

При проведении биохимического обследования больных НАСГ на фоне пневмокониоза, которые были под нашим наблюдением, установлено, что в большинстве случаев у обследованных пациентов до начала проведения лечения имели место существенные сдвиги со стороны показателей адениловой системы, из которых наибольшую значимость имело существенное снижение содержания АТФ в кро-

ви обследованных больных. Одновременно у обследованных пациентов уровень других макроэргических соединений (АДФ и АМФ) в большинстве случаев компенсаторно повышался, т.е. формировался дисбаланс различных адениновых нуклеотидов у больных НАСГ на фоне пневмокониоза. Результаты обследования больных с хронической патологией печени воспалительного характера на фоне пневмокониоза до начала общепринятого лечения и на момент выписки из гастроэнтерологического стационара приведены в таблице.

Таблица

**Содержание адениновых нуклеотидов в крови обследованных больных с НАСГ на фоне пневмокониоза ( $M \pm m$ )**

Показатели адениловой системы	Норма	Период обследования		$P_2$
		До лечения (n=38)	После лечения (n=38)	
АТФ, мкмоль/л	650±7,0	378±7,5	528±6,5	<0,01
АДФ, мкмоль/л	232±5,0	277±6,0	243±4,8	>0,05
АМФ, мкмоль/л	53±3,0	99±5,5	70±3,7	<0,05
ЭЗЭ	2,28±0,05	1,00±0,03	1,69±0,06	<0,05

Примечание:  $P$  - вероятность погрешности между показателями обследованных больных и нормой.

Из таблицы видно, что до начала проведения лечебных мероприятий у обследованных больных с НАСГ на фоне пневмокониоза имеет место четко выраженное снижение содержания АТФ в гемолизате венозной крови у больных - в среднем до (378±7,5) мкмоль/л, то есть в 1,72 раза по сравнению с нормой ( $P < 0,01$ ). При этом одновременно отмечается увеличение уровня АДФ - в среднем в 1,2 раза ( $P < 0,05$ ). До начала проведения лечения у всех обследованных пациентов отмечено увеличение концентрации АМФ в крови в среднем до (99±5,5) ммоль/л, то есть в 1,9 раза ( $P > 0,05$ ). Вероятно, повышение концентрации этого адениннуклеотида в крови было компенсаторным и связано с существенным снижением уровня АТФ в крови, который в процессе утилизации этого основного макроэргического соединения распадается до АДФ. Интегральный показатель ЭЗЭ был снижен до начала проведения лечения в среднем в 2,24 раза ( $P < 0,01$ ). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о нарушениях со стороны адениловой системы, которые, прежде всего, характеризуются снижением содержания в крови основного макроэргического

соединения – АТФ. Умеренный рост содержания в гомогенате эритроцитов АДФ и АМФ может быть оценен двояко: во-первых, как компенсаторный в плане предшественников ресинтеза АТФ по схеме АМФ – АДФ – АТФ и, во-вторых, как следствие усиленной утилизации клеточными элементами АТФ при недостаточной скорости ресинтеза этого основного макроэргического соединения. Возможно, имеют место оба механизма формирования сдвигов со стороны адениловой системы и энергетического метаболизма в целом. В любом случае, столь существенное понижение ЭСЭ у больных с НАСГ на фоне пневмокониоза, свидетельствует о недостаточности энергообеспечения органов и тканей больных.

При повторном биохимическом обследовании после завершения курса лечения с использованием общепринятой терапии находившихся под наблюдением больных было установлено, что у пациентов имела место тенденция к повышению уровня АТФ: содержание указанного макроэргического соединения в гомогенате эритроцитов увеличилось в среднем в 1,4 раза в сравнении с исходным уровнем и составляло  $(528 \pm 6,5)$  мкмоль/л. Однако данный показатель оставался в среднем в 1,23 раза ниже нормы ( $P < 0,01$ ), то есть при применении общепринятого лечения не происходило полной нормализации содержания АТФ в крови.

Уровень АДФ на момент завершения лечения достоверно от нормы не отличался. При этом кратность понижения данного показателя по отношению к его исходному уровню составила 1,14 раза ( $P = 0,05$ ). Концентрация АМФ в гомогенате эритроцитов обследованных больных при общепринятом лечении также имела тенденцию к понижению по сравнению с ее исходным повышенным уровнем. В среднем данный показатель снижался до  $(70 \pm 3,7)$  мкмоль/л, то есть в 1,4 раза по сравнению с его исходным значением, но оставался в 1,3 раза выше нормы. ЭСЭ как интегральный показатель, характеризующий состояние энергообеспечения органов и тканей, у больных НАСГ на фоне пневмокониоза, при лечении больных общепринятыми препаратами, имел тенденцию к повышению. В среднем данный показатель достиг  $1,69 \pm 0,06$ , то есть в динамике повышался в среднем в 1,69 раза по отношению к его исходному уровню ( $P < 0,05$ ). При этом, однако, ЭСЭ на момент завершения лечения оставался в 1,35 раза ниже нормы ( $P < 0,01$ ); то есть в ходе лечения полного восстановления данного показателя не происходило.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют, что при лечении больных НАСГ на фоне пневмокониоза с помощью общепринятых средств имеет место улучшение показателей адениловой системы, однако после завершения курса лечения как уровень АТФ в крови, так и показатель ЭСЭ, характеризующий энергообеспечение органов и тканей, остается достоверно ниже показателя нормы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности и перспективности применения в комплексной терапии больных НАСГ на фоне пневмокониоза препаратов, способствующих восстановлению состояния адениловой системы, что будет способствовать повышению эффективности лечения этих пациентов.

### **Выводы**

1. У больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне пневмокониоза к началу проведения лечения установлены существенные сдвиги со стороны адениловой системы, которые характеризуются существенным снижением содержания АТФ в гомогенате эритроцитов периферической крови – в среднем в 1,72 раза, компенсаторным увеличением уровня АДФ – в 1,2 раза и АМФ – в 1,9 раза по отношению к норме. При этом интегральный показатель ЭЗЭ был уменьшен в среднем в 1,69 раза, что свидетельствует о значительном снижении энергообеспечения органов и тканей и, в целом, о формировании клинико-биохимического синдрома гипознергетизма.

2. На момент завершения лечения больных НАСГ на фоне пневмокониоза с использованием общепринятых терапевтических средств установлено наличие тенденции к улучшению показателей адениловой системы, а именно повышение содержания наиболее важного макроэргического соединения – АТФ в крови и уменьшение уровня других макроэргических соединений – АДФ и АМФ, что свидетельствует о снижении выраженности дисбаланса адениновых нуклеотидов в эритроцитах больных, что подтверждается повышением интегрального коэффициента ЭСЭ. Однако при этом в большинстве случаев не отмечается полного восстановления показателей адениловой системы: концентрация АТФ в гомогенате эритроцитов обследованных больных на момент выписки из стационара оставалась в среднем в 1,23 раза ниже нормы; кратность уменьшения показателя ЭЗЭ составляла в этот период обсле-

дование в 1,35 раза по отношению к его нормальным значениям. Полученные данные свидетельствуют о неполном восстановлении состояния адениловой системы у больных НАСГ на фоне пневмокозиоза при проведении только общепринятого лечения.

3. Исходя из результатов исследования, можно считать целесообразным провести анализ эффективности включения в комплекс лечебных средств у больных НАСГ на фоне пневмокозиоза, метаболически активных препаратов, способствующих восстановлению энергетического обмена, в частности, положительно влияющих на состояние системы адениновых нуклеотидов.

### Литература

1. Бокова Т.А. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом. *Гастроэнтерология*. 2011;6:28-34 [Bokova T.A. Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of pathology of the hepatobiliary system in patients with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2011;6:28-34 (In Russ.)] doi 10.15690/gramn636
2. Бокова Т.А. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом. *Гастроэнтерология*. 2011;6:28-34 [Bokova T.A. Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of pathology of the hepatobiliary system in patients with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2011;6:28-34 (In Russ.)] doi 10.15690/gramn636
3. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013;1:42-48 [Vyalov S.S. Cytolysis syndrome in gastroenterology: management of patients in general practice. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2013;1:42-48 (In Russ.)] doi 10.26442/20751753.2018.12.180083
4. Илькович М.М. Интерстициальные и орфанные заболевания. Москва: GEOTAR-Media; 2016. 560 с. [Ilkovich M.M. Interstitial and orphan diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 560 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-3889
5. Киреева И.С., Чудова И.Г., В.П. Ермоленко, С.М. Могильный. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района. *Окружающая среда и здоровье*. 2014;3:33-35 [Kireeva I.S., Chudova I.G., V.P. Ermolenko, S.M. Mogilny. Features of the influence of environmental pollution on the health of the population of industrial cities of the Donetsk region. *Environment and health*. 2014;3:33-35. (In Russ.)]
6. Будащ Д.С. Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких [диссертация] [Самара]; 2017. 200 с. [Budash D.S. A systematic approach to early diagnosis and prediction of the course of dust lung diseases [dissertation] [Samara]; 2017. 200 p. (In Russ.)]

7. Боева С.С. Особенности нарушений иммунитета у горнорабочих угольных шахт, больных пневмокониозом, и их коррекция [диссертация]. [Донецк]; 2010. 153 с. [Boeva S.S. Features of immunity disorders in miners of coal mines with pneumoconiosis, and their correction [dissertation]. [Donetsk]; 2010. 153 p. (In Russ.)]

8. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика. СПб.: изд-во «Крылов», 2008. 192 с. [Popova Yu.S. Diseases of the liver and gallbladder. Diagnosis, treatment, prevention. St. Petersburg: publishing house "Krylov", 2008. 192 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9717-0654-0

9. Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать. Терапевтический архив. 2017; 2(89): 91 – 98 [Volkova N.I., Porksheyan M.I. Non-alcoholic fatty liver disease: what we know and what remains to be learned. Therapeutic archive. 2017; 2(89): 91 - 98 (In Russ.)] doi 10.17116/terarkh201789291-98

10. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2015. 38 с. [Ivashkin V. T. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Moscow: M-Vesti Publishing House LLC, 2015. 38 p. (In Russ.)] ISBN 357-9-2437-1786-2

11. Рубин В.И., Захарова Н.Б., Целик Н.И. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования: пособие для врачей-лаборантов. Саратов, 1992. 32 с. [Rubin V.I., Zakharova N.B., Tselik N.I. The exchange of adenyly nucleotides and methods of its study: a manual for laboratory doctors. Saratov, 1992. 32 p. (In Russ.)] ISBN 35014687

12. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике. М.: Медпресс-информ; 2003. 168 с. [Komarov F.I. Biochemical studies in the clinic. Moscow: Medpress-inform; 2003. 168 p. (In Russ.)] ISBN 5-7102-0211-8

13. Громашевская Л.Л. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации. Киев: МЗ Украины, 1990. 64 с. [Gromashevskaya L.L. Unified biochemical methods for examining patients: methodical. recommendations. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, 1990. 64 p. (In Russ.)] ISBN 72-1967-2428-3

14. Захарова Н.Б. Рубин В.И. Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол. Лабораторное дело. 1980;12:735-738 [Zakharova N.B. Rubin V.I. Thin layer chromatography of erythrocyte nucleotides on Silufof plates. Laboratory work. 1980;12:735-738 In Russ.)]

15. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320 с. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in bio-medical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)] ISBN 966-7632-33-4

**Мякоткина Г.В., Соцкая Я.А.** Показатели адениловой системы крови у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне пневмокониоза.

Изучены показатели адениловой системы у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне пневмокониоза. Установлены существенные нарушения со стороны системы адениновых нуклеотидов, которые характеризуются снижением концентрации АТФ в крови при компенсаторном увеличении содержания АДФ и АМФ и падении энергетического заряда эритрона. После завершения лечения и достижения клинической ремиссии несмотря на положительную динамику изученных показателей не происходило полной нормализации изученных макроэргических соединений.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, пневмокониоз, адениловая система, общепринятое лечение.

### Summary

**Myakotkina G.V., Sotskaya Ya.A.** Indicators of the adenyly blood system in patients with non-alcoholic steatohepatitis on the background of pneumoconiosis.

The indicators of the adenyly system in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) against the background of pneumoconiosis were studied. Significant disorders of the system of adenine nucleotides were established, which are characterized by a decrease in the concentration of ATP in the blood with a compensatory increase in the content of ADP and AMP and a drop in the energy charge of the erythron. After the completion of treatment and the achievement of clinical remission, despite the positive dynamics of the studied parameters, there was no complete normalization of the studied macroergic compounds.

**Key words:** non-alcoholic steatohepatitis, pneumoconiosis, adenyly system, conventional treatment.

*Рецензент: д.мед.н., профессор В.И. Коломиец*

**ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ СЫВОРОТОЧНОЙ  
ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ И ЕЁ ИЗОФЕРМЕНТНОГО  
СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ  
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
ПОД ВЛИЯНИЕМ ОБЩЕПРИНЯТОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**О.Н. Петизина, Я.А. Соцкая**  
*ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

### **Введение**

За последние десятилетия заболеваемость хронической патологией печени, прежде всего хроническими гепатитами (ХГ), существенно увеличилась, как в России, так и в других странах СНГ [1, 2]. При этом практический опыт позволяет установить, что значительная часть больных, особенно в условиях экологически загрязненных регионов, в частности в крупном промышленном регионе Донбасса, страдает хронической патологией гепатобилиарной системы (ХГБС) токсического генеза: как алкогольного, так и обусловленного негативным воздействием экологически вредных веществ (ксенобиотиков) на паренхиму печени [3, 4]. В силу значительных этиологических изменений и расширений спектра вредно действующих факторов на организм человека, болезни органов дыхания составляют одну из актуальных проблем [5]. В современных условиях патология бронхолегочной системы, в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из актуальных проблем внутренней медицины. В последнее десятилетие продолжается неуклонный рост заболеваемости. Так, с 2009 по 2021 годы в США количество больных выросло более чем на 40%. На сегодняшний день ХОБЛ занимает третье место по причине смертности среди всех заболеваний после сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. Ежегодно от этого заболевания умирает около 3 млн человек. В Российской Федерации ХОБЛ занимает первое место в структуре болезней органов дыхания, причем распространенность неуклонно растет [6, 7].

В условиях крупного промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками

заболеваемость ХОБЛ существенно превышает аналогичные показатели в регионах с относительно благоприятной экологической ситуацией. В патогенезе ХОБЛ существенная роль принадлежит нарушениям как системного, так и местного иммунитета, то есть формированию вторичных иммунодефицитных состояний, что способствует хронизации воспалительного процесса в бронхолегочной системе [8]. В ряде исследований установлено, что у больных с ХПГБС имеют место четко выраженные нарушения со стороны ферментных систем, в частности, угнетение показателей общей активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментного спектра [9]. Поэтому мы считали целесообразным изучить характер и выраженность изменений со стороны активности сывороточной ЛДГ и ее изоферментного состава у больных с ХПГБС на фоне ХОБЛ.

**Цель работы** - изучить активность сывороточной ЛДГ и ее изоферментный спектр у больных с ХПГБС на фоне ХОБЛ под влиянием общепринятого лечения.

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

Под нашим наблюдением было 48 пациентов с ХПГБС на фоне ХОБЛ. Возраст обследованных составил 30-59 лет. Все обследованные проживают в условиях промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что, безусловно, негативно влияет на состояние их здоровья.

Диагноз ХПГБС был выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями гастроэнтерологической ассоциации РФ и Российского общества по изучению печени, учитывая данные анамнеза болезни и жизни, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. Сонографический метод позволил определить диффузную гиперэхогенность паренхимы, ее неоднородность и нечеткость сосудистого рисунка. Неинвазивную оценку степени фиброза печени проводили, используя аппарат «FibroScan», где зачастую определяли умеренную стадию фиброза от F1 до F2 [10]. В процессе обследования исключали пациентов с наличием в крови положительных маркеров HCV, HBV, HDV-инфекции методом ПЦР; аутоиммунный гепатит; цирроз печени.

На основании комплексного анализа клинических, анамнестических, объективных данных, подтвержденных результатами рентгенологического и спирографического пациентам был выставлен диагноз - ХОБЛ. Все пациенты получали стандартное лечение,

включающее дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды), сорбенты, антиоксиданты, бронходилататоры, муколитики.

Для достижения цели исследования мы изучали показатели активности фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГобщ, мкмоль/л\*час), с подробным исследованием концентрации его фракций (ЛДГ<sub>1+2'</sub>, ЛДГ<sub>3'</sub>, ЛДГ<sub>4+5</sub> в %) [11]. Для полноценной оценки энергетического метаболизма, обследованные больные были распределены на группы методом случайной выборки с использованием таблицы случайных чисел, с помощью Excel.

Статистическую обработку полученного в ходе исследования цифрового материала, осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3200+ путем одно - и многофакторного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Windows professionalxp, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5) [12].

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

До начала лечения большинство обследованных нами больных с ХПГБС на фоне ХОБЛ предъявляли жалобы на общую слабость, недомогание, повышенную утомляемость, отдышку при физической нагрузке, кашель, преимущественно по утрам, со скудным количеством мокроты, снижение аппетита, периодический незначительный дискомфорт и чувство «тяжести» в области правого подреберья, горечь или металлический привкус во рту время от времени.

При объективном обследовании до начала лечения мы наблюдали наличие умеренно выраженной пальмарной эритемы, матовости ногтевых пластинок, цианоза, телеангиоэктазий, незначительную субиктеричность склер более, чем у половины пациентов, гепатомегалию различной степени выраженности, чувствительность печеночного края при пальпации. В целом данная клиническая картина соответствовала обострению патологического процесса в гепатобилиарной системе (ГБС).

При проведении специального биохимического исследования больных с ХПГБС на фоне ХОБЛ было установлено, что на момент начала проведения терапевтических мероприятий у обследованных лиц отмечалась четкая тенденция к повышению общей активности ЛДГ в сыворотке крови и определенные изменения ее изоферментного спектра, которые заключались в увеличении как относительного, так и абсолютного уровня активности «промежуточной»

фракции ЛДГ<sub>3</sub> и суммы «анаэробных» (катодных) фракций ЛДГ<sub>4+5</sub> при уменьшении суммы активности «аэробных» (анодных) фракций ЛДГ<sub>1+2</sub> (табл. 1).

Таблица 1

**Активность ЛДГ и её изоферментный спектр у больных с ХПГБС на фоне ХОБЛ до начала лечения (M±m)**

Активность ЛДГ и её изоферментов		Норма	Пациенты с ХПГБС на фоне ХОБЛ (n=48)	P
ЛДГ <sub>общ</sub>	(мкмоль/л·с)	2,11±0,06	2,59±0,06	>0,05
ЛДГ <sub>1+2</sub>	(%)	77,5±2,3	42,1±1,3	>0,05
	(мкмоль/л·с)	1,64±0,05	1,09±0,06	>0,05
ЛДГ <sub>3</sub>	(%)	16,2±1,1	46,7±1,8	>0,05
	(мкмоль/л·с)	0,34±0,02	1,21±0,06	>0,05
ЛДГ <sub>4+5</sub>	(%)	6,3±0,4	11,2±1,8	>0,05
	(мкмоль/л·с)	0,13±0,01	0,29±0,04	>0,05

**Примечание:** в таблице 1 и 2 P обчислено между показателями обследованных больных и показателем нормы.

В целом характер проанализированных показателей изоферментного спектра ЛДГ свидетельствовал о типичных изменениях со стороны энергетического метаболизма у обследованных больных, а именно о разобщении процесса окислительного фосфорилирования и переключении энергетического метаболизма на менее эффективный путь анаэробного гликолиза.

Как отражено в таблице 1, у больных ХПГБС на фоне ХОБЛ на момент начала лечения общая активность ЛДГ составляла в среднем 2,59±0,06 мкмоль/л·сек, то есть была повышенной относительно показателя нормы в среднем в 1,23 раза (P<0,05).

Анализ изоферментного спектра ЛДГ показал, что сдвиги показателей заключались, прежде всего, в увеличении как относительной, так и абсолютной активности ферментов ЛДГ<sub>4+5</sub>, так называемых анаэробных „печеночных“ фракций, повышение активности которых считают характерным для гипоксических состояний и, в частности хронической патологии печени. Так, сумма "аэробных" (анодных) фракций ЛДГ<sub>1+2</sub> до начала лечения была снижена в процентном отношении в среднем в 1,84 раза и в абсолютном соотношении – в среднем в 1,5 раза. Относительная активность "промежуточной" фракции ЛДГ – изофермента ЛДГ<sub>3</sub> была повышена в среднем в 2,88 раза; в абсолют-

ном отношении - было увеличено в 3,56 раза. Абсолютное содержание "анаэробных" (катодных) фракций ЛДГ<sub>4+5</sub> до начала лечения было повышено относительно нормы в среднем в 2,23 раза.

При проведении общепринятого лечения мы наблюдали некоторую положительную динамику, однако полной нормализации изученных показателей не было достигнуто. Полученные данные обобщены в таблице 2.

Таблица 2

**Активность ЛДГ и ее изоферментный спектр у больных с ХПГБС на фоне ХОБЛ после завершения общепринятого лечения (M±m)**

Активность ЛДГ и её изоферментов		Норма	Пациенты с ХПГБС на фоне ХОБЛ (n=48)	P
ЛДГ <sub>общ</sub>	(мкмоль/л с)	2,11±0,06	2,49±0,06	>0,05
ЛДГ <sub>1+2</sub>	(%)	77,5±2,3	57,0±1,3	>0,05
	(мкмоль/л с)	1,64±0,05	1,42±0,06	>0,05
ЛДГ <sub>3</sub>	(%)	16,2±1,1	34,1±1,8	>0,05
	(мкмоль/л с)	0,34±0,02	0,85±0,06	>0,05
ЛДГ <sub>4+5</sub>	(%)	6,3±0,4	8,8±0,6	>0,05
	(мкмоль/л с)	0,13±0,01	0,22±0,04	>0,05

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что проведение только общепринятого лечения у больных с сочетанной патологией в виде ХПГБС на фоне ХОБЛ, несмотря на некоторую положительную тенденцию, не вызывает полного восстановления ЛДГ в сыворотке крови и нормализации её изоферментного спектра, что требует включения иммуноактивных препаратов в комплекс лечения больных ХПГБС на фоне ХОБЛ.

**Литература**

1. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга. Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. 170 с. [Ivanova L.N. Pathology of the digestive system under environmental pressure. Lugansk: publishing house of Leningrad State Medical University, 2000. 170 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-299-00530-1

2. Бокова Т.А. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом. Гастроэнтерология. 2011;6:28-34 [Bokova T.A. Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of pathology of the hepatobiliary system in patients with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2011;6:28-34 (In Russ.)] doi 10.15690/vramn636

3. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2013;1:42–48 [Vyalov S.S. Cytolysis syndrome in gastroenterology: management of patients in general practice. *Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2013;1:42–48 (In Russ.)] doi 10.26442/20751753.2018.12.180083
4. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика. СПб.: изд-во «Крылов», 2008. 192 с. [Pорова Yu.S. Diseases of the liver and gallbladder. Diagnosis, treatment, prevention. St. Petersburg: publishing house "Krylov", 2008. 192 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9717-0654-0
5. Ватутин Н. Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиника и лечение. *Архивъ внутренней медицины.* 2015; 6 (26): 3-13 [Vatutin N. T., Smirnova A. S., Taradin G. G. Chronic obstructive pulmonary disease: definition, epidemiology, pathophysiology, clinic and treatment. *Archive of internal medicine.* 2015; 6 (26): 3-13. (In Russ.)] doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-6-3-13
6. Евсейчик Е.С., Потапова И.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к диагностике и лечению с учетом коморбидности : практическое пособие для врачей. Гомель, 2019. 24 с. [Evseichik E.S., Potapova I.I. Chronic obstructive pulmonary disease: modern approaches to diagnosis and treatment taking into account comorbidity: a practical guide for physicians. Gomel, 2019. 24 p. (In Russ.)] ISBN 616.24-036.12-07-08(075.8)
7. Илькович М.М. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 560 с. [Ilkovich M.M. Interstitial and orphan lung diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 560 p. (In Russ.)] doi 978-5-9704-3889-3
8. Киреева И.С., Чудова И.Г., В.П. Ермоленко, С.М. Могильный. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района. *Окружающая среда и здоровье.* 2014;3:33-35 [Kireeva I.S., Chudova I.G., V.P. Ermolenko, S.M. Mogilny. Features of the influence of environmental pollution on the health of the population of industrial cities of the Donetsk region. *Environment and health.* 2014;3:33-35. (In Russ.)] doi 2500-0780
9. Соснин Д.Ю., Зуборева Н.А. Активность каталазы и лактатдегидрогеназы желчи у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей. *Пермский медицинский журнал.* 2010;4:88–94 [Sosnin D.Yu., Zuboreva N.A. Activity of catalase and bile lactate dehydrogenase in patients with diseases of the liver and biliary tract. *Perm Medical Journal.* 2010;4:88–94 (In Russ.)] doi 616.361/368 – 089 – 07:616.36 – 008.8 – 008.834.952 - 074
10. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 799 с. [Zimmerman Ya.S. Gastroenterology: a guide. M.: GEOTAR-Media, 2013. 799 p. (In Russ.)] ISBN 978 5 9704 0969 5
11. Берестовская В.С. Методы определения активности лактатдегидро-

геназы. *Диагностика*. 2008;1:17-21 [Berestovskaya, V. S. Methods for determining the activity of lactate dehydrogenase. *Diagnostics*. 2008;1:17-21 (In Russ.)] doi 2075-1753

12. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. Киев: Морион; 2000. 320 с. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statistical methods in biomedical research using Excel*. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)] ISBN 966-7632-33-4

### Резюме

**Петизина О.Н., Соцкая Я.А.** Оценка активности сывороточной лактатдегидрогеназы и её изоферментного спектра у больных с хронической патологией гепатобилиарной системы на фоне хронической обструктивной болезни легких под влиянием общепринятого лечения.

Представлены результаты проведенного лечения 48 пациентов с хронической патологией гепатобилиарной системы на фоне хронической обструктивной болезни легких, которые получали общепринятое лечение. До и после курса терапии определяли активность внутриклеточного гликолитического фермента лактатдегидрогеназы и концентрацию его основных фракций. Результаты позволили установить, что проведение общепринятого лечения, несмотря на некоторую положительную тенденцию, не вызывает полного восстановления ЛДГ в сыворотке крови и нормализации её изоферментного спектра.

**Ключевые слова:** хроническая патология гепатобилиарной системы, хроническая обструктивная болезнь легких, вегето-сенсорная, лактатдегидрогеназа, изоферментный спектр, общепринятое лечение.

### Summary

**Petizina O.N., Sotskaya Ya.A.** Evaluation of the activity of serum lactate dehydrogenase and its isoenzyme spectrum in patients with chronic pathology of the hepatobiliary system against the background of chronic obstructive pulmonary disease under the influence of conventional treatment.

The results of the treatment of 48 patients with chronic pathology of the hepatobiliary system against the background of chronic obstructive pulmonary disease, who received conventional treatment, are presented. Before and after the course of therapy, the activity of the intracellular glycolytic enzyme lactate dehydrogenase and the concentration of its main fractions were determined. The results made it possible to establish that conventional treatment, despite some positive trend, does not cause complete restoration of LDH in the blood serum and normalization of its isoenzyme spectrum.

**Keywords:** chronic pathology of the hepatobiliary system, chronic obstructive pulmonary disease, vegetative-sensory, lactate dehydrogenase, isoenzyme spectrum, conventional treatment.

*Рецензент: д.мед.н., профессор Г.П. Победенная*

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА НА ФОНЕ  
РЕККУРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ****И.А. Шаповалова***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

По данным эпидемиологических исследований в условиях крупного промышленного региона Донбасса отмечается прирост уровня заболеваемости хроническими токсическими гепатитами (ХТГ) [1, 2, 3]. Постоянное загрязнение окружающей среды ксенобиотиками, а именно отходами химической, коксохимической, горноугольной, металлургической промышленностями привело к тому, что наличие хронических гепатитов токсического генеза характерны не только для лиц, постоянно контактирующих с вредными веществами в условиях промышленного производства, но и для жителей региона в целом [4, 5, 6]. Более того, часто отмечается сочетание поражения гепатобилиарной системы в виде ХТГ с иммунодефицитными состояниями, которые весьма характерны для жителей региона Донбасса не только в силу загрязненности атмосферы, но и также проживание в состоянии хронического стресса по причине многолетнего периода военного времени [7, 8]. Актуальность рекуррентных (часто повторяющихся) респираторных инфекций объясняется тем, что, помимо медицинских, эта проблема имеет и социально-экономические аспекты. Частые острые респираторные заболевания (ОРЗ) приводят к значительным материальным потерям в экономическом плане, ухудшают психоэмоциональный климат в семье и качество жизни в целом [9]. Поскольку при возникновении эпизода ОРВИ закономерно активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ) и существенно повышается концентрация провоспалительных цитокинов в крови больных [10], что существенно ухудшает течение ХТГ, мы сочли актуальным изучить клинические проявления ХТГ у пациентов с рекуррентными респираторными вирусными инфекциями (РРВИ) и состояние биохимических показателей, характеризующих функциональную активность печени у таких больных.

**Целью** работы было изучение особенностей клинического течения ХТГ, на фоне ОРВИ и оценка функционального состояния печени при данной патологии.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 106 больных с диагнозом ХТГ с зарегистрированным очередным случаем респираторной инфекции, которые составляли основную группу. Среди обследованных было 49 (46,2%) мужчин и 57 (53,8%) женщин. Возраст больных составлял от 35 до 65 лет. Клиническая картина заболевания и функциональное состояние печени анализировались непосредственно в период очередного эпизода респираторной инфекции. Для сравнения клинико-биохимических показателей исследовали также контрольную группу лиц с признаками ОРВИ, которые никаких патологических изменений со стороны ГБС. Все больные основной группы обследованы методом ИФА 2-3 раза в динамике на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С, и при обнаружении таких маркеров были исключены из дальнейшего исследования.

Собирались данные анамнеза относительно продолжительности болезни печени, а также частоты развития повторных случаев респираторных инфекций в виде острого тонзиллита (ОТ) и ОРВИ. Все больные обязательно осматривались врачом-оториноларингологом в остром периоде респираторной инфекции и в периоде диспансерного наблюдения (для выявления фоновой патологии воспалительного характера). Для выявления этиологии респираторной инфекции в ее остром периоде проведено бактериологическое исследование ротоглоточного секрета (РГС) и выделение из лакун небных миндалин на наличие патогенной микрофлоры и обследование методом ИФА в сыворотке крови с антигенами аденовирусов, вируса простого герпеса, вируса Epstein-Barr (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ). Изучали сонографические показатели со стороны ГБС методом ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Функциональное состояние печени изучали путем повторного биохимического обследования. Все больные получали общепринятого лечение ОРВИ и ХТГ.

Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium Core Duo с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [11].

### Получены результаты и обсуждение

В период очередного эпизода ОРВИ в клиническом плане у обследованных больных преобладали признаки острого инфекционного процесса в организме. При этом пациенты, которые были под наблюдением, жаловались на общую слабость, недомогание, головную боль, наличие озноба, снижение аппетита и работоспособности. Из жалоб, непосредственно касавшихся патологии ГБС и системы пищеварения в целом, в этот период имели место умеренная тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, наличие отрыжки, запоров или их чередования с поносами (таблица 1).

Таблица 1

#### Субъективные признаки болезни в период очередного ОРВИ (абс.%).

Жалобы больных	Группы обследованных больных		P
	основная (n=106)	контрольная (n=102)	
Общая слабость	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{102}{100 \pm 5}$	>0,1
Головная боль	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{102}{100 \pm 5}$	>0,1
Озноб	$\frac{68}{64,2 \pm 4,5}$	$\frac{65}{63,7 \pm 4,6}$	>0,05
Снижение аппетита	$\frac{95}{89,6 \pm 4,8}$	$\frac{91}{89,2 \pm 4,8}$	>0,05
Боль в горле	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{102}{100 \pm 5}$	>0,1
Тяжесть в правом подреберье	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{2}{1,96 \pm 0,3}$	<0,001
Чередование запоров и поносов	$\frac{42}{39,6 \pm 3,8}$	$\frac{5}{4,9 \pm 1,0}$	<0,01
Нарушение сна	$\frac{32}{30,2 \pm 3,5}$	$\frac{26}{25,5 \pm 2,6}$	>0,05
Заложенность носа	$\frac{40}{37,7 \pm 3,7}$	$\frac{32}{31,4 \pm 3,1}$	>0,05
Диффузные миалгии	$\frac{36}{34,0 \pm 3,6}$	$\frac{30}{29,4 \pm 3,0}$	>0,05

**Примечание:** в табл. 1,2,4,5, в числителе - абсолютное количество больных; в знаменателе - % относительное количество пациентов в группе ( $M \pm m$ ); столбец P-вероятность разницы между признаками в основной группе и группе сопоставления.

Из таблицы 1 видно, что частота встречаемости и выраженность жалоб, связанных с наличием общего инфекционного токсикоза у больных основной и контрольной группы (у которых хроническая патология ГБС отсутствует) практически одинакова ( $P > 0,1-0,05$ ). В то же время у пациентов основной группы значительно чаще выявляются жалобы, связанные с наличием у них патологии ГБС: тяжесть в правом подреберье ( $P < 0,001$ ), чередование запоров и поносов ( $P < 0,01$ ).

Аналогичное заключение можно выразить при анализе объективной симптоматики в этот период заболевания (таблица 2).

*Таблица 2*

**Частота выявления объективных симптомов болезни в период РРВИ ( $M \pm m$ )**

Клинические проявления	Группы больных		P
	основная (n=106)	контрольная (n=102)	
Жар	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{102}{100 \pm 5}$	$> 0,1$
Гиперемия лица	$\frac{82}{77,4 \pm 4,6}$	$\frac{79}{77,5 \pm 4,7}$	$> 0,05$
Субиктеричность склер	$\frac{49}{46,2 \pm 4,1}$	$\frac{2}{1,96 \pm 0,3}$	$< 0,001$
Голубой оттенок склер (с-м Високовича)	$\frac{58}{54,4 \pm 4,3}$	$\frac{1}{0,98 \pm 0,25}$	$< 0,001$
Субиктеричность кожи	$\frac{35}{33,0 \pm 3,6}$	$\frac{1}{0,98 \pm 0,25}$	$< 0,001$
Телеангиоэктазии	$\frac{68}{64,2 \pm 4,5}$	0	-
Пальмарная эритема	$\frac{59}{55,7 \pm 4,3}$	0	-
«Мраморность» кожи	$\frac{68}{64,2 \pm 4,5}$	$\frac{10}{9,8 \pm 1,3}$	$< 0,001$
Увеличение и чувствительность лимфоузлов:			
-подчелюстных	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{102}{100 \pm 5}$	$> 0,1$
-заднешейных (симптом Дранника-Фролова)	$\frac{88}{83,0 \pm 4,7}$	$\frac{18}{17,6 \pm 1,8}$	$< 0,001$

Гиперемия, гипертрофия, отек НМ	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{102}{100 \pm 5}$	>0,1
Гнойные фолликулы на НМ	$\frac{41}{38,7 \pm 3,7}$	$\frac{49}{48,0 \pm 4,0}$	>0,05
Гнойные налеты в лакунах НМ	$\frac{65}{61,3 \pm 4,4}$	$\frac{53}{52,0 \pm 4,1}$	>0,05
Обложенность языка	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{60}{58,8 \pm 4,3}$	<0,05
Гепатомегалия	$\frac{106}{100 \pm 5}$	0	-
Чувствительность края печени	$\frac{38}{35,8 \pm 3,7}$	0	-
Гиперемия задней стенки глотки	$\frac{69}{65,1 \pm 4,5}$	$\frac{66}{64,7 \pm 4,5}$	>0,05
Тахикардия	$\frac{106}{100 \pm 5}$	$\frac{102}{100 \pm 5}$	>0,1

Действительно, из этой таблицы видно, что в периоде ОРВИ у больных обеих групп практически с одинаковой частотой ( $P > 0,1-0,05$ ) встречаются такие клинические симптомы, как лихорадка, тахикардия, гиперемия лица, увеличение и болезненность или чувствительность при пальпации подчелюстных лимфоузлов, гиперемия, гипертрофия и отек небных миндалин (НМ), наличие на их поверхности гнойных фолликулов и гнойных налетов в лакунах, а также гиперемии задней стенки глотки.

В то же время в основной группе больных существенно чаще встречается субиктеричность склер и кожи, голубой оттенок склер, увеличение и чувствительность заднешейных лимфоузлов, то есть симптом Дранника-Фролова ( $P < 0,001$ ). Только в основной группе выявлены такие симптомы, как пальмарная эритема, телеангиоэктазии, гепатомегалия, чувствительность печеночного края при пальпации.

При изучении функциональных проб печени у больных с наличием ОРВИ было установлено, что в обеих группах обследованных отмечались определенные изменения со стороны биохимических показателей, характеризующих состояние печени, однако более значительные в основной группе, как это видно из таблицы 3. Действительно, в этой группе больных имело место вероятное повышение содержания общего билирубина в крови (в среднем в 1,5

раза по отношению к норме,  $P < 0,05$ ); содержание фракций прямого (связанного) билирубина было повышено в этой группе в среднем в 2,83 раза ( $P < 0,001$ ), активности АЛТ- в 4,6 раза ( $P < 0,001$ ), АСТ- в 5,2 раза ( $P < 0,001$ ), ГГТП- в 2,2 раза ( $P < 0,001$ ), ЩФ- в 2,7 раза ( $P < 0,001$ ).

Таблица 3

**Биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени у обследованных больных до начала лечения ( $M \pm m$ )**

Биохимические показатели	Норма	Группы обследованных		P
		основная (n=106)	контрольная (n=102)	
Билирубин:				
прямой	17,1±0,3	25,6±0,2*	18,8±0,25	<0,05
непрямой	3,5±0,15	9,9±0,12***	5,5±0,18*	<0,01
(мкмоль/л)	13,6±0,16	15,7±0,18	13,3±0,2	>0,05
АЛТ (мкмоль/г*л)	0,48±0,04	2,23±0,15***	1,12±0,12**	<0,01
АСТ (мкмоль/г*л)	0,39±0,03	2,02±0,13***	0,92±0,08**	<0,001
ГГТП (мкмоль/г*л)	37,9±1,1	84,5±2,3***	41,6±1,5	<0,001
ЩФ	0,75±0,06	2,12±0,15***	1,15±0,09*	<0,001

**Примечания:** вероятность расхождений с соответствующими показателями нормы - \* при  $P < 0,05$ , \*\*- $P < 0,001$  и \*\*\*- $P < 0,001$ ; столбец P- вероятность разницы между показателями в основной и контрольной.

Таким образом, из таблицы 3 видно, что нарушения со стороны функционального состояния печени у пациентов основной группы в этот период обследования выражены существенно больше, чем у больных контрольной группы.

При повторном клиническом обследовании на момент выписки из инфекционного стационара (на 7-10 день с начала лечения очередного эпизода ОРВИ) было установлено, что жалобы больных, которые были связаны с синдромом инфекционного токсикоза в большинстве случаев уже отсутствовали, в то же время у части больных основной группы сохранялись жалобы, являющиеся следствием умеренного обострения или неполной ремиссии хронического патологического процесса в ГБС (таблица 4). Из таблицы 4 видно, что у части больных основной группы сохраняются такие субъективные проявления болезни, как общая слабость, недомогание, снижение аппетита и работоспособности, наличие запоров или металлический привкус во рту, которые могут быть связаны с умеренным обострением или неустойчивой ремиссией хронической патологии ГБС. Кроме того, часть

жалоб больных может свидетельствовать о незавершенности воспалительного процесса в ротоглотке или наличии хронических очагов инфекций в НМ и слизистой глотки.

Таблица 4

**Субъективные признаки в период реконвалесценции после завершения случая ОРВИ у обследованных больных (абс. и %)**

Жалобы больных	Группы обследованных больных		P
	основная (n=106)	контрольная (n=102)	
Общая слабость	$\frac{32}{30,2\pm 3,5}$	$\frac{8}{7,8\pm 1,2}$	<0,01
Снижение аппетита	$\frac{28}{26,4\pm 2,8}$	$\frac{7}{6,9\pm 1,1}$	<0,01
Тяжесть в правом подреберье	$\frac{36}{34,0\pm 3,7}$	0	-
Чередование запоров и поноса	$\frac{12}{11,3\pm 1,6}$	$\frac{1}{0,98\pm 0,5}$	<0,01
Заложенность горла	$\frac{19}{17,9\pm 1,9}$	$\frac{2}{1,96\pm 0,6}$	<0,01

При осмотре и физикальном обследовании установлено наличие у части больных основной группы как признаков неполной ремиссии хронической патологии ГБС, так и воспалительных процессов в ротоглотке (таблица 5).

Так, у большинства обследованных пациентов основной группы на момент завершения очередного эпизода ОРВИ сохранялись телеангиоэктазии (64,2%) и пальмарная эритема (55,7%), положительный признак Высоковича (54,7%), обложенность языка плотным белым или грязным желтоватым налетом (84,0%), довольно часто оставалась субиктеричность склер (34,0%) и кожи (28,3%), «мраморность» ладоней и предплечий (56,6%). У всех больных основной группы имела место умеренно выраженная гепатомегалия, в 34,0% случаев сохранялись чувствительность или умеренная болезненность печеночного края при пальпации (см. таблицу 5).

Это свидетельствует о состоянии неполной ремиссии или умеренного обострения патологического процесса в печени. При детальном осмотре ротоглотки в 18,9% случаев выявлено наличие гипертрофии миндалин I-II ст., спаянности миндалин с небными дужками, в 11,3% случаев - наличие казеозных пробок в лакунах, то есть признаков хронического тонзиллита. В 14,2% случаев кроме заложенности горла обнаружена гиперемия и отек задней стенки глотки, в 12,3% слу-

чаев – наличие фолликулов на фоне гиперемии слизистой глотки, что свидетельствует о наличии у больных хронического фарингита.

Таблица 5

**Частота выявления клинических симптомов заболевания в период реконвалесценции ГТ (M±m)**

Клинические признаки	Группы больных		P
	основная (n=106)	контрольная (n=102)	
Субиктеричность склер	$\frac{36}{34,0 \pm 3,7}$	$\frac{1}{0,98 \pm 0,5}$	<0,01
Голобой оттенок склер	$\frac{58}{54,7 \pm 4,3}$	$\frac{1}{0,98 \pm 0,5}$	<0,01
Субиктеричность кожи	$\frac{30}{28,3 \pm 4,1}$	$\frac{1}{0,98 \pm 0,5}$	<0,01
Телеангиоэктазии	$\frac{68}{64,2 \pm 4,5}$	0	-
Пальмарная эритема	$\frac{59}{55,7 \pm 4,3}$	0	-
Мраморность кожи	$\frac{60}{56,6 \pm 4,4}$	$\frac{3}{2,9 \pm 1,0}$	<0,001
Увеличение и чувствительность лимфоузлов: подчелюстных,	$\frac{22}{20,8 \pm 2,5}$	$\frac{5}{4,9 \pm 1,1}$	<0,001
заднешейных	$\frac{20}{18,9 \pm 2,0}$	$\frac{2}{1,96 \pm 0,6}$	<0,01
Обложенность языка	$\frac{89}{84,0 \pm 4,7}$	$\frac{40}{39,2 \pm 3,6}$	<0,01
Гипертрофия небных миндалин	$\frac{20}{18,9 \pm 2,7}$	$\frac{3}{2,9 \pm 1,0}$	<0,01
Казеозные пробки в лакунах	$\frac{12}{11,3 \pm 1,6}$	$\frac{2}{1,96 \pm 0,6}$	<0,01
Гиперемия и отек задней стенки глотки	$\frac{15}{14,3 \pm 1,6}$	$\frac{3}{2,9 \pm 1,0}$	<0,05
Фолликулы на задней стенке глотки	$\frac{13}{12,3 \pm 1,4}$	$\frac{3}{2,9 \pm 1,0}$	<0,05
Гепатомегалия	$\frac{106}{100 \pm 5}$	0	-
Чувствительность края печени	$\frac{36}{34,0 \pm 3,7}$	0	-

При проведении повторного биохимического обследования больных перед выпиской из инфекционного стационара было установлено, что в части обследованных сохраняются четко выраженные смещения со стороны функциональных проб печени (таблица 6).

Таблица 6

**Биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, к моменту завершения очередного эпизода ОРВИ (абс и %)**

Биохимические показатели	Границы колебаний показателей	Группы обследованных	
		основная (n=106)	контрольная (n=102)
Билирубин (мкмоль/л)	Норма - до 20,5	$\frac{87}{82,1 \pm 4,6}$	$\frac{102}{100 \pm 5}$
	20,6-24,5	$\frac{19}{17,9 \pm 2,0}$	0
Прямой	Норма - 2,3-4,5	$\frac{70}{66,0 \pm 4,5}$	$\frac{96}{94,1 \pm 4,9}$
	4,8-9,0	$\frac{36}{34,0 \pm 3,6}$	$\frac{6}{5,9 \pm 1,0}$
АЛТ (ммоль/г*л)	Норма - до 0,68	$\frac{68}{64,2 \pm 4,6}$	$\frac{101}{99,0 \pm 5,0}$
	0,75-1,1	$\frac{38}{35,8 \pm 3,6}$	$\frac{1}{1,0 \pm 0,3}$
АСТ (ммоль/г*л)	Норма - до 0,54	$\frac{65}{61,3 \pm 4,5}$	$\frac{100}{98,0 \pm 5,0}$
	0,65-0,9	$\frac{41}{38,7 \pm 3,7}$	$\frac{2}{2,0 \pm 0,4}$
ГГТП (мкмоль/г*л)	Норма - до 40	$\frac{65}{61,3 \pm 4,5}$	$\frac{101}{99,0 \pm 5}$
	42-60	$\frac{41}{38,7 \pm 3,7}$	$\frac{1}{1,0 \pm 0,3}$
ЩФ (мккат/л)	Норма - до 0,9	$\frac{62}{58,5 \pm 4,4}$	$\frac{100}{98,0 \pm 5}$
	1,0-1,6	$\frac{44}{41,5 \pm 3,8}$	$\frac{2}{2,0 \pm 0,4}$

Из таблицы 6 видно, что в основной группе больных у части пациентов после завершения очередного эпизода ГТ сохранились вероятные разногласия изученных биохимических показателей

относительно соответствующих нормальных значений. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что в значительном количестве больных на НАСГ, перенесших очередную эпизод ГТ, после завершения лечения именно тонзиллита, сохраняются клинические - биохимические оползни, свидетельствующие о состоянии неустойчивой ремиссии, или умеренно выраженного обострения патологического процесса в печени. Это свидетельствует о необходимости проведения у таких больных курса медицинской реабилитации с целью нормализации функционального состояния печеночной паренхимы и достижения устойчивой ремиссии хронического процесса в ГБС.

### **Выводы**

1. В период очередного эпизода ОРВИ у больных с фоновой хронической патологией гепатобилиарной системы в виде ХТГ помимо субъективной симптоматики, связанной с наличием синдрома инфекционного токсикоза, отмечается также тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, что характерно для патологии печени.

2. Объективно клиническая симптоматика у обследованных больных при возникновении очередного эпизода ОРВИ характеризовалась сочетанием клинической симптоматики, что свидетельствует об умеренно выраженном обострении патологического процесса в паренхиме печени. О наличии острого воспалительного процесса в небных миндалинах свидетельствует наличие гиперемии, гипертрофии и отека, выявление гнойных фолликулов на поверхности НМ и гнойных налетов в их лакунах.

3. При проведении общепринятого лечения больных ХТГ после завершения очередного случая ОРВИ у части больных отмечается сохранение жалоб, в особенности со стороны ГБС. Эти показатели существенно выше, чем частота встречаемости в этот период обследования жалоб на состояние здоровья у больных контрольной группы (с отсутствием фоновой хронической патологии). Полученные данные свидетельствуют о том, что у части больных после завершения острого периода тонзиллита сохраняется или даже усиливается обострение ХТГ, что требует проведения мероприятий медицинской реабилитации этих больных.

4. Полученные данные позволили подтвердить роль острых инфекционных процессов, в частности ОРВИ в качестве триггера у больных с патологией печени невирусного генеза, в частности ХТГ,

и, исходя из этого, необходимость проведения коррекций метаболических процессов в печени в ходе медицинского реабилитации пациентов с данной патологией.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. РЖГГК. 2015; 2:41-57 [Ivashkin V.T., SHirokova E.N., Maevskaya M.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and treatment of cholestasis. RJGGK. 2015; 2:41-57 (In Russ.)]
2. Анпилогов, А.И., Храмов М.М., Тютликова Л.А. Токсические гепатиты в практике инфекциониста. Вестник Смоленской медицинской академии. 2019; 1:105-7 [Anpilogov, A.I., Hramov M.M., Tyutlikova L.A. Toxic hepatitis in the practice of an infectious disease specialist. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. 2019; 1:105-7 (In Russ.)]
3. Антоненко, О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. Медицинский совет. 2013; 6:42-9 [Antonenko, O.M. Toxic lesions of the liver: ways of pharmacological correction. Medical advice. 2013; 6:42-9 (In Russ.)]
4. Ильченко, Л.Ю., Корович Т.И. Лекарственная болезнь печени: роль гепатопротекторов в ее терапии. Медицинский совет. 2017; 3:42-8 [Ilichenko, L.Y., Korovich T.I. Drug-induced liver disease: the role of hepatoprotectors in its therapy. Medical advice. 2017; 3:42-8 (In Russ.)]
5. Буланова, Е.Л., Либет Я.А. Редкий вариант токсического гепатита. Клиническая геронтология. 2018; 9:36-9 [Bulanova, E.L., Libet YA.A. A rare variant of toxic hepatitis. Clinical gerontology. 2018; 9:36-9 (In Russ.)]
6. Беспалова, И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Сибирский медицинский журнал. 2017; 2:5-9 [Bespalova, I.D., Ryazanceva N.V., Kalyuzhin V.V. Systemic inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome and associated diseases. Siberian Medical Journal. 2017; 2:5-9 (In Russ.)]
7. Королева М.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности препаратов с антиоксидантными свойствами в терапии экзогенно-токсического поражения печени. Вестник ВолгГМУ. 2015; 2: 94-7 [Koroleva M.V. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of drugs with antioxidant properties in the treatment of exogenous toxic liver damage. Vestnik VolgGMI. 2015; 2:94-7 (In Russ.)]
8. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаванианов А.К., и др. Коррекция уровня эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени. Главный врач. 2020; 1:13-

6 [Pavlov A.I., Novanov A.V., Havanshanov A.K., et al. Correction of endotoxin levels in patients with alcoholic liver disease. *Chief Physician*. 2020;1:13–6 (In Russ.)]

9. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В. Острые инфекции с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем: вызов современности. *РМЖ*. 2018; 2:84–9 [Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V. Acute infections with combined damage to the respiratory and digestive systems: a challenge to the present. *breast cancer*. 2018; 2:84–9 (In Russ.)]

10. Полякова А.С. Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2015; 6:24–9 [Polyakova A.S. Antibacterial therapy of acute respiratory diseases. *Medical advice*. 2015; 6:24–9 (In Russ.)].

11. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морин; 2000. с. 320 [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statistical methods in bio-medical research using Excel*. Kiev: Morion; 2000. p. 320 (In Russ.)] ISBN 966-7632-33-4

### Резюме

**Шаповалова И.А.** Клинико-биохимические особенности хронического токсического гепатита на фоне рекуррентных респираторных инфекций.

Изучены клинико-биохимические особенности хронического токсического гепатита на фоне часто повторяющихся случаев респираторных инфекций. Установлено, что у обследованных больных после лечения наблюдаются изменения, свидетельствующие о неполной ремиссии патологического процесса в печени.

**Ключевые слова:** хронический токсический гепатит, рекуррентные респираторные вирусные инфекции, особенности.

### Summary

**Shapovalova I.A.** Clinical and biochemical features of chronic toxic hepatitis against the background of recurrent respiratory infections.

The clinical and biochemical features of chronic toxic hepatitis against the background of frequently recurring cases of respiratory infections were studied. It has been established that in the examined patients, after treatment, changes are observed that indicate an incomplete remission of the pathological process in the liver.

**Keywords:** chronic toxic hepatitis, recurrent respiratory viral infections, features.

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

**ВЛИЯНИЕ АДЕМЕТИОНИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ  
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ  
С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В,  
СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ  
НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

**С.Е. Якимович**

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

**Введение**

Сегодня во всем мире отмечается существенный рост числа лиц, страдающих вирусными гепатитами, особенно В и С, которые нередко трансформируются в хроническую форму [1, 2]. Важную роль в хронизации патологического процесса в печени также играет наличие распространенной для нашего региона Донбасса фоновой хронической патологии гепатобилиарной системы, что, в свою очередь, приводит к затяжному течению сочетанной патологии, частым рецидивам и требует длительной медицинской реабилитации таких больных, в частности существенно отягощает хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) и хронический некалькулезный холецистит (ХНХ) [3, 4]. В настоящее время ХНХ считается отдельной самостоятельной нозологической формой, патогенетической основой которой является наличие персистирующего воспалительного процесса в стенке желчного пузыря, что, как правило, сопровождается моторными и тоническими нарушениями (дискинезия или дисфункция) со стороны желчного пузыря и сфинктерного аппарата внепеченочных ЖВП.

Процессы повреждения и регенерации ткани печени при ХВГВ протекают одновременно и во многом зависят от интенсивности и направленности реакций внутриклеточного метаболизма, характеристику которых можно получить при определении показателей активности ферментов, в том числе и энергетических [5, 6]. В частности, достаточно информативными являются дегидрогеназы, участвующие в основных метаболических путях клеток и формирующие их функциональные возможности [6, 8].

Ранее нами установлено положительное влияние комбинации гепатопротектора на основе янтарной кислоты, меглумаина, L-метионина,

никотинамида и тилорона на показатели энергетического метаболизма у больных с данной сочетанной патологией. В дальнейшем наше внимание привлекла возможность использования в качестве гепатопротектора препарата на основе адеметионина.

**Целью** работы было изучение влияния адеметионина на показатели энергетического метаболизма у больных с хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с ХНХ.

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

Под наблюдением находились 58 больных с наличием хронической патологии ГБС в виде ХВГ, сочетанным с ХНХ. Обследованные были разделены на две группы – основную (31 человек) и группу сопоставления (27 человек), рандомизированные по полу, возрасту, и частоте обострений ХВГВ. Верификацию диагнозов осуществляли на основании анамнестических, клинико-эпидемиологических данных, а также данных лабораторного обследования больных, серологических маркёров вирусного гепатита В, исследование крови на ДНК HBV методом ПЦР, по результатам дополнительного инструментального исследования. Также определяли серологические маркеры инфицирования вируса гепатита В (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe) и ДНК вируса (HBV-DNA). Обязательным условием было исключение ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С (HCV), других острых вирусных инфекций. Обследование больных осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями «Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с вирусным гепатитом В».

Из биохимических методов исследования помимо общих тестов – общей концентрации билирубина в крови и его фракционном составе, активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ, секреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП), нами были изучены показатели энергетического метаболизма по уровню макроэргических соединений в гемолизате отмытой суспензии эритроцитов больных методом тонкослойной хроматографии. При этом определяли содержание АТФ, АДФ и АМФ в мкмоль/л; с одновременным вычислением энергетического заряда эритрона (ЭЗЭ) как соотношение АТФ/(АДФ+АМФ). Изучали общую активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментный спектр (ЛДГ<sub>1-5</sub>) электрофоретическим средством с помощью устройства для электрофореза в геле (ПЭФ-3) с использованием камеры горизонтального электрофореза. Фракционирование ЛДГ осуществлялось в

1,5% геле агарозы, что обеспечивает оптимальные результаты распределения фракций, в частности, четкое выделение ЛДГ<sub>5</sub>. Вычисляли уровень анодных «аэробных» фракций изоферментов ЛДГ<sub>1+2</sub>, промежуточной (ЛДГ<sub>3</sub>) и катодных «анаэробных» фракций ЛДГ<sub>4+5</sub>. Общепринятое лечение хронической патологии печени вирусного генеза в фазе обострения включало назначение противовирусных аналогов нуклеотидов/нуклеозидов, гепатопротекторов (на основе фосфолипидов), антиоксидантов, фитопрепаратов, при необходимости желчегонных средств. Основная группа больных дополнительно получала гепатопротектор на основе адеметионина по 400 мг в/в капельно на физ. растворе в течение 10 дней, далее переводили пациентов на таблетированную форму до 1 месяца.

Математическая обработка полученных цифровых данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ, рассчитанного на обработку медицинской информации [7].

### **Получены результаты и их обсуждение**

В результате проведенных исследований установлено, что у больных ХВГВ, сочетанным с ХНХ выявляются определенные смещения со стороны показателей энергетического метаболизма. Так, при норме содержания АТФ в крови  $645,1 \pm 8,5$  ммоль/л у пациентов обеих групп данный показатель равнялся в среднем  $571,5 \pm 21,4$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), тогда как содержание АМФ возрастало до  $89,6 \pm 3,2$  ммоль/л (при норме  $53,5 \pm 3,1$  ммоль/л;  $P < 0,05$ ). В результате этого значение ЭСЭ имело тенденцию к снижению, составляя в среднем  $1,88 \pm 0,32$  (при норме  $2,30 \pm 0,12$ ;  $P < 0,01$ ). Наряду с этим выявлен умеренный рост активности ЛДГ в среднем до  $2,89 \pm 0,25$  ммоль/час (при норме  $2,07 \pm 0,12$  ммоль/час;  $P < 0,01$ ), что сочеталось со сдвигами в ее изоферментном спектре в сторону увеличения доли «анаэробных» фракций ЛДГ<sub>4+5</sub> (при норме  $6,1 \pm 0,2\%$  они составили  $10,5 \pm 0,4\%$ ;  $P < 0,05$ ).

В целом можно обобщить, что у больных ХВГВ, сочетанным с ХНХ отмечаются определенные смещения энергетического метаболизма, в частности, снижение уровня АТФ на фоне роста содержания АМФ. Это обуславливает снижение энергообеспеченности клеток, отражением чего становится снижение ЭЗЭ эритронов. С другой стороны - рост в крови активности ЛДГ - ключевого фермента анаэробного гликолиза, сопровождалось смещениями ее изоферментного спектра в сторону накопления анаэробных фракций, что свидетельствует о переходе окислительного фосфорилирования на путь более эффективного. - анаэробного гликолиза с заметно меньшим выходом АТФ.

Включение препарата на основе адеметионина в комплекс лечения больных ХВГВ, сочетанным с ХНХ приводило к более быстрой нормализации показателей энергетического метаболизма. Так, в отличие от показателей группы сопоставления уже в первые трое суток изученные биохимические показатели у большинства пролеченных основной группы четко приближались к норме: содержание АТФ составляло в среднем  $635, \pm 4,2$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ), уровень АМФ -  $62,1 \pm 2,2$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), значение ЭСЭ -  $2,02 \pm 0,24$  ( $P > 0,1$ ), активность ЛДГ -  $2,22 \pm 0,48$  ммоль/ч·л ( $P > 0,1$ ), содержание ее «анаэробных» фракций -  $8,2 \pm 0,5\%$  ( $P < 0,05$ ). У 51 (86,4%) пациенты этой группы уже на 20-25-е сутки достоверно от нормы не отличались, что в клиническом аспекте сочеталось с выздоровлением. Лишь у 8 (13,6%) больных основной группы на второй неделе после начала лечения выявлена тенденция к ухудшению ряда изученных биохимических показателей, в частности, усиление дисбаланса изоферментного спектра ЛДГ в сторону накопления «анаэробных» фракций (до  $14,2 \pm 0$ ) и снижение содержания АТФ (в среднем до  $572,8 \pm 2,5$  ммоль/л). Наряду с этим у 28 (48,2%) пациентов группы сопоставления отмечалось дисбаланс изоферментного спектра ЛДГ в сторону накопления «анаэробных» фракций (до  $14,2 \pm 0,2\%$ ) и снижение содержания АТФ. В клиническом аспекте у этих лиц обнаружена сохранение патологического процесса в печени. В целом в основной группе сохранения фоновой патологии печени отмечена в 3,5 раза реже по сравнению с группой сопоставления. При сравнении течения обострения сочетанной патологии у больных основной и группы сопоставления можно утверждать, что гепатопротекторы на основе адеметионина при проведении лечебных мероприятий у больных с ХВГВ, сочетанным с ХНХ способствуют уменьшению случаев обострения.

Анализ в динамике показал, что у большинства пациентов основной группы, получавших адеметионин, имело место сохранение биохимических показателей на восстановленном уровне в течение 1,5 лет диспансерного надзора, в то время как в группе сопоставления устойчивость биохимических показателей на границе нормы регистрировалась в течение 9-12 месяцев, а в дальнейшем отмечалось их ухудшение и ухудшение состояния пациентов с проявлениями данной патологии.

Таким образом, включение гепатопротекторов на основе адеметионина в комплекс терапевтических мероприятий у больных хронической патологией ГБС в виде ХВГВ, сочетанным с ХНХ способствует существенному улучшению показателей, характеризующих состояние энергетического метаболизма, и быстрой нормализации функции пе-

чени, что в случае обострения хронической патологии ГБС проявляется более скорейшим исчезновением симптоматики, достижением стойкой ремиссии гепатита и нормализацией общего состояния больных. Вышеуказанное необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий у больных данной сочетанной хронической патологией.

### **Выводы**

1. У больных с ХВГВ, сочетанным с ХНХ отмечаются определенные смещения энергетического метаболизма, а именно существенное снижение уровня АТФ на фоне роста содержания АМФ и роста в крови активности ЛДГ, что сочеталось со сдвигами в ее изоферментном спектре «анаэробных» фракций ЛДГ 4+5.

2. Применение гепатопротектора на основе адеметионина в комплексе лечебных мероприятий у больных с наличием сочетанной хронической патологии ГБС способствует существенному улучшению показателей энергетического метаболизма.

3. В клиническом плане положительное влияние гепатопротекторов на основе адеметионина проявляется более скорейшим исчезновением симптоматики патологии печени, достижением устойчивой ремиссии и нормализацией общего состояния больных.

### **Литература**

1. Михайлов М. И., Малинникова Е. Ю., Потемкин И. А., и др. Эпидемиология вирусных гепатитов. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2013; 1:78–85 [Ryumin A.M., Korochkina O.V., Sobolevskaya O.L. et al. Epidemiology of viral hepatitis. Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology. 2013; 1:78–85 (In Russ.)]

2. Шапиева Н.Т., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., и др. Современные аспекты хронического гепатита В. Лечащий врач. 2019; 05:82–87 [Shapieva N.T., Ponezheva ZH.B., Makashova V.V., et al. Modern aspects of chronic hepatitis B. Attending physician. 2019; 5:82 - 87 (In Russ.)]

3. Авакян Ш.Г., Ан Г.Ф., Зотова Н.В. Ультразвуковая визуализация желчевыводящих протоков как ключ в дифференциальной диагностике при заболеваниях органов гепатопанкреатической зоны. Главный врач. 2020; 1(71):24–7 [Avakyan SH.G., An G.F., Zotova N.V. Ultrasound visualization of the bile ducts as a key in differential diagnosis in diseases of the organs of the hepatopancreatic zone. Chief Physician. 2020; 1(71):24–7 (In Russ.)]

4. Бондаренко И.М., Бабаев А.А., Кравченко Г.А., и др. Суммарная и олигомерная фракции растворимого белка CD16 в сыворотке крови человека в норме и при вирусных гепатитах. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2012; 3:246–50 [Bondarenko I.M., Babaev A.A., Kravchenko G.A., et al. Total and oligomeric fractions of soluble CD16 protein

in human blood serum in normal conditions and in viral hepatitis. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University*. N.I. Lobachevsky. 2012; 3:246-50 (In Russ.)

5. Рюмин А.М., Корочкина О.В., Соболевская О.Л. Закономерности естественного течения хронического гепатита В. *Врач-аспирант*. 2012; 4(53):214-23 [Ryumin A.M., Korochkina O.V., Sobolevskaya O.L. Patterns of the natural course of chronic hepatitis B. *Postgraduate doctor*. 2012; 4(53):214-23 (In Russ.)]

6. Шилов А.М., Князева Л.В. Возможности препаратов с метаболической направленностью при коррекции ишемических синдромов. *Лечащий врач*. 2013; 7: 49 - 59. [Shilov A.M., Knyazeva L.V. Capabilities of metabolic medications in ischemic syndrome correction. *Lechashchiy vrach* 2013; 7: 59 (In Russ.)]

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морсион; 2000. с. 320 [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in bio-medical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. p. 320 (In Russ.)] ISBN 966-7632-33-4

8. Krasnikova O.V., Petrova I.A., Nemirova S.V. Monitoring of myocardial energy metabolism as an early marker of life threatening conditions. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017; 9(1): 149-155, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.19>

#### Резюме

**Якимович С.Е.** Влияние адеметионина на показатели энергетического метаболизма у больных с хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом.

Было изучено влияние препаратов на основе адеметионина на показатели энергетического метаболизма в комплексе лечения больных с хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с ХНХ. Применение адеметионина в комплексе лечебных мероприятий у больных с представленной сочетанной патологией приводит к более быстрой нормализации показателей энергетического метаболизма. В клиническом плане это проявляется более быстрым исчезновением симптоматики гепатита, достижением стойкой ремиссии и нормализацией общего состояния больных.

**Ключевые слова:** хронический некалькулезный холецистит, хронический вирусный гепатит В, энергетический метаболизм, адеметионин.

#### Summary

**Yakimovich S.E.** Influence of ademetionine on indicators of energy metabolism in patients with chronic viral hepatitis B, combined with chronic non-calculous cholecystitis.

It was studied the influence of drugs based on ademetionine on indicators of energy metabolism in the complex treatment of patients with chronic viral hepatitis B, combined with CHC. The application of ademetionine in the complex of therapeutic measures in patients with the presented combined pathology leads to a faster normalization of indicators of energy metabolism. In the clinical plan this is manifested by a faster disappearance of hepatitis symptoms, achievement of a stable remission and normalization of the general condition of patients.

**Key words:** chronic non-calculous cholecystitis, chronic viral hepatitis B, energy metabolism, ademetionine.

**ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ  
И КЛИНИЧЕСКАЯ  
ИММУНОЛОГИЯ И  
ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ****В.А. Белоглазов***ФГБОУ ВО «КФУ имени В.И.Вернадского» Министерства науки и  
высшего образования Российской Федерации,***Введение**

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) являются серьезной медико-социальной проблемой во всем мире. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее широко распространенных заболеваний печени в мире [1, 2, 3]. Так, по данным эпидемиологических исследований НАЖБП страдает 6,6–33% населения земного шара. Интерес к этой группе заболеваний обусловлен их растущим распространением, часто тяжелым течением, склонностью к прогрессированию, неблагоприятными последствиями [4, 5].

Как известно, отсутствие патогенетической терапии ХДЗП неминуемо приводит к прогрессии заболевания до стадии цирроза, развитию портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Цирроз, являясь терминальной стадией фиброза, занимает 9-е место среди всех причин смерти в мире и 6-е место среди лиц наиболее трудоспособного возраста – от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. В нашей стране этот показатель значительно выше – до 60 случаев на 100 000 населения. При оценке клинического течения цирроза печени выявлено, что наиболее часто процесс развивается в исходе аномалий желчных протоков (75,6%), альфа1-антитрипсиновой недостаточности (63,6%), аутоиммунного гепатита (56,9%), хронического гепатита D (57,4%), болезни Вильсона - Коновалова (45,6%) [6, 7]. В ряде случаев этиологические факторы остаются невыясненными, и тогда эти формы патологии обозначаются как криптогенный цирроз (не классифицированный в других рубриках). Декомпенсация цирроза, независимо от этиологии, сопровождается развитием осложнений - печеночно-клеточной недостаточности с нарушением белково-

синтетической функции печени, развитием синдрома портальной гипертензии, кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, асцита, печеночной энцефалопатии, что является причиной гибели пациентов. Поздняя диагностика многих заболеваний обуславливает неблагоприятный исход, приводит к единственному методу терапии – ортотопической трансплантации печени.

Доказано, что локальные иммунные нарушения приводят к развитию структурно-функциональных изменений не только на клеточном и тканевом уровнях, но и лежат в основе хронического системного воспаления [8].

**Целью работы** было изучение показателей клеточного иммунитета у больных диффузными заболеваниями печени.

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

Под нашим наблюдением было 46 больных ХДЗП от 28 до 59 лет.

При определении иммунологических показателей, которые характеризовали состояние клеточного звена иммунитета, анализировали содержание в периферической крови популяций Т- (CD3+) и В-лимфоцитов (CD22+), субпопуляций Т - хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/киллеров (CD8+), которые изучали в цитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител (МКАТ). Вычисляли иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, который трактовали как соотношение лимфоцитов с хелперной и супрессорной активностью (Th / Ts). Функциональную активность Т - лимфоцитов изучали с помощью реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) при ее постановке микрометодом с использованием в качестве неспецифического митогена фитогемагглютинаина (ФГА) [9]. Указанные иммунологические исследования осуществляли до начала лечения и на следующий день после его завершения. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2010, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5) [10].

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

При проведении иммунологических исследований было установлено, что у подавляющего большинства лиц с ХДЗП до начала лечения имеют место нарушения со стороны показателей клеточного звена иммунитета. Указанные иммунные нарушения принципиально характеризовались существенным уменьшением показателя РБТЛ с ФГА, что свидетельствовало об угнетении функционально-

го состояния Т-лимфоцитов, а также наличия Т-лимфопении различной степени выраженности и дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, который в основном заключался в уменьшении числа CD4+-клеток (циркулирующих Т-хелперов/индукторов) на фоне умеренного снижения у части обследованных числа Т-супрессоров/киллеров (CD8+-лимфоциты), в то время содержание в крови В-клеток (CD22+) в большинстве случаев имело лишь незначительную тенденцию к снижению.

Так, установлено, что имело место достоверное снижение количества лимфоцитов с фенотипом CD3+ в абсолютном исчислении в среднем до  $0,75 \pm 0,05$  Г/л, что было ниже нормы в 1,73 раза ( $P < 0,01$ ). В относительном исчислении количество лимфоцитов с фенотипом CD3+ у больных ХДЗП снижалась до  $46,8 \pm 1,5\%$  что было менее нормальных значений в 1,49 раза ( $P < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели клеточного звена иммунитета у больных ХДЗП до начала лечения (M±m)**

Иммунологические показатели	Норма	Больные ХДЗП (n=46)	P
CD3+	%	$69,5 \pm 2,1$	$> 0,1$
	Г/л	$1,30 \pm 0,05$	$> 0,1$
CD4+	%	$45,5 \pm 1,6$	$> 0,1$
	Г/л	$0,84 \pm 0,03$	$> 0,1$
CD8+	%	$22,5 \pm 1,8$	$> 0,1$
	Г/л	$0,43 \pm 0,03$	$> 0,1$
CD22+	%	$22,5 \pm 1,3$	$> 0,1$
	Г/л	$0,42 \pm 0,02$	$> 0,1$
CD4/CD8		$2,02 \pm 0,03$	$> 0,1$
РБТЛ з ФГА, %		$65,2 \pm 2,8$	$> 0,1$

**Примечания:** в табл. 1 и 2 столбец P – достоверность разницы относительно нормы.

Кроме того, у больных ХДЗП до начала лечения был обнаружен дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно за счет снижения числа лимфоцитов с хелперной активностью (CD4+). При этом число Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ составляло в абсолютном отношении в среднем  $0,52 \pm 0,05$  Г/л, что было менее нормальных значений в 1,62 ( $P < 0,01$ ). Относительное

количество CD4<sup>+</sup>-клеток у больных ХДЗП до начала лечения составляло в среднем  $32,8 \pm 1,1\%$ , что было менее значений нормы в 1,39 раза ( $P < 0,05$ ). Число Т-супрессоров/киллеров (Т-клетки с фенотипом CD8<sup>+</sup>) в абсолютном исчислении составляло до начала лечения в среднем  $0,37 \pm 0,02$  Г/л, в относительном –  $21,8 \pm 1,1\%$  ( $P < 0,05$ ). Количество клеток с фенотипом CD22<sup>+</sup> у больных пневмокониозом на фоне ХГБП составило в среднем в относительном исчислении  $0,38 \pm 0,02\%$ , в абсолютном исчислении количество В-клеток составляло  $20,8 \pm 0,9$  Г/л. Таким образом, у всех больных ХДЗП до лечения выявлялось наличие вторичного иммунодефицитного состояния по относительному супрессорному варианту, что требует соответствующих коррекционных мероприятий.

После завершения лечения при повторном иммунологическом обследовании было установлено, что у больных ХДЗП имела место некоторая положительная динамика показателей клеточного звена иммунитета, однако полной нормализации изученных показателей не отмечалось (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели клеточного звена иммунитета у больных ХДЗП после завершения лечения ( $M \pm m$ )**

Иммунологические показатели	Норма	Больные ХДЗП (n=46)	P
CD3 <sup>+</sup> % Г/л	$69,5 \pm 2,1$	$57,7 \pm 0,04$	$>0,1$
	$1,30 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,02$	$>0,1$
CD4 <sup>+</sup> % Г/л	$45,5 \pm 1,6$	$37,7 \pm 1,2$	$>0,1$
	$0,84 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,02$	$>0,1$
CD8 <sup>+</sup> % Г/л	$22,5 \pm 1,8$	$22,3 \pm 1,2$	$>0,1$
	$0,43 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,03$	$>0,1$
CD22 <sup>+</sup> % Г/л	$22,5 \pm 1,3$	$20,5 \pm 1,0$	$>0,1$
	$0,42 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,03$	$>0,1$
CD4/CD8	$2,02 \pm 0,03$	$1,69 \pm 0,02$	$>0,1$
РБТЛ з ФГА, %	$65,2 \pm 2,8$	$59,7 \pm 2,0$	$>0,1$

Так, относительное содержание CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов составляло на момент завершения терапии в среднем  $57,7 \pm 0,04$  ( $P > 0,1$ ); в относительном исчислении количество CD3<sup>+</sup>-клеток у лиц основной группы равнялось  $1,01 \pm 0,02$  Г/л, что также соответствовало норме ( $P > 0,1$ ). Количество клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup> у лиц, получавших предло-

женное лечение, в относительном исчислении составило на момент завершения лечения в среднем  $37,7 \pm 1,2\%$ , что равнялось нижней границе нормы ( $P > 0,1$ ). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 у больных ХДЗП составлял в среднем  $1,69 \pm 0,02$ , ( $P > 0,1$ ).

Таким образом, при проведении общепринятого лечения имела место положительная динамика изученных иммунологических показателей, однако сохранялись достоверные сдвиги со стороны показателей клеточного звена иммунитета относительно нормы.

### **Выводы**

Таким образом, как видно из полученных данных, при применении общепринятой терапии у больных ХДЗП имеет место некоторая положительная динамика, однако полной нормализации изученных иммунологических показателей не отмечается.

### *Литературы*

1. Бокова Т.А. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом. *Гастроэнтерология*. 2011;6:28-34 [Bokova T.A. Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of pathology of the hepatobiliary system in patients with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2011;6:28-34 (In Russ.)] doi 10.15690/vramn636

2. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике. *Consilium Medicum*. *Гастроэнтерология*. 2013;1:42-48 [Vyalov S.S. Cytolysis syndrome in gastroenterology: management of patients in general practice. *Consilium Medicum*. *Gastroenterology*. 2013;1:42-48 (In Russ.)] doi 10.26442/20751753.2018.12.180083

3. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. *Диагностика, лечение, профилактика*. СПб.: изд-во «Крылов», 2008. 192 с. [Popova Yu.S. Diseases of the liver and gallbladder. *Diagnosis, treatment, prevention*. St. Petersburg: publishing house "Krylov", 2008. 192 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9717-0654-0

4. Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать. *Терапевтический архив*. 2017; 2(89): 91 – 98 [Volkova N.I., Porksheyen M.I. Non-alcoholic fatty liver disease: what we know and what remains to be learned. *Therapeutic archive*. 2017; 2(89): 91 - 98 (In Russ.)] doi 10.17116/terarkh201789291-98

5. Ивашкин В. Т. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени*. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2015. 38 с. [Ivashkin V. T. *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Moscow: M-Vesti Publishing House LLC, 2015. 38 p. (In Russ.)] ISBN 357-9-2437-1786-2

6. Иванова Л.Н. *Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга*. Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. 170 с. [Ivanova L.N. *Pathol-*

ogy of the digestive system under environmental pressure. Lugansk: publishing house of Leningrad State Medical University, 2000. 170 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-299-00530-1

7. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 799 с. [Zimmerman Ya.S. Gastroenterology: a guide. M.: GEOTAR-Media, 2013. 799 p. (In Russ.)] ISBN 978 5 9704 0969 5

8. Козлова Н. М., Тюрюмин Я. Л., Кулинский В. И., Галеев Ю. М. Метаболические изменения в крови и функциональное состояние гепато-билиарной системы при хронических холециститах. Сибирский медицинский журнал. 2009; 8: 32-37 [Kozlova N. M., Tyuryumin Ya. L., Kulinsky V. I., Galeev Yu. M. Metabolic changes in the blood and the functional state of the hepatobiliary system in chronic cholecystitis. Siberian Medical Journal. 2009; 8: 32-37 (In Russ.)] doi 178663435

9. Фролов В.М. Пересадин Н.А. Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных. Лабораторное дело. 1989; 6: 71–72 [Frolov V.M. Peresadin N.A. Baskakov I.N. Monoclonal antibodies in the study of indicators of cellular immunity in patients. Laboratory work. 1989; 6:71–72 (In Russ.)] doi 10.34273601789291-61

10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиц П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морсион; 2000. 320 с. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in bio-medical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)] ISBN 966-7632-33-4

#### Резюме

**Белоглазов В.А.** Показатели клеточного звена иммунитета у больных хроническими диффузными заболеваниями печени.

Проведено изучение клеточного звена иммунитета у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Исследование продемонстрировало, что у таких больных отмечается Т - лимфопения, снижение количества CD4+ лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и функциональной активности Т-лимфоцитов. Отмечено, что при проведении общепринятого лечения имела место некоторая положительная динамика изученных иммунологических показателей, однако сохранялись достоверные сдвиги со стороны показателей клеточного звена иммунитета относительно нормы.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, клеточное звено иммунитета, общепринятое лечение.

#### Summary

**Beloglazov V.A.** Indicators of the cellular link of immunity in patients with chronic diffuse liver diseases.

The study of the cellular link of immunity in patients with chronic diffuse liver diseases was carried out. The study showed that such patients have T-lymphopenia, a decrease in the number of CD4 + lymphocytes, immunoregulatory index and functional activity of T-lymphocytes. It was noted that during the conventional treatment, there was some positive dynamics of the studied immunological parameters, however, there were significant shifts in the indicators of the cellular link of immunity relative to the norm.

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, cellular immunity, conventional treatment.

**Рецензент:** д.мед.н., профессор Я.А. Соцкая

**СОСТОЯНИЕ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ КАРБОЦИСТЕИНА И ТАУРИНА**

**Н.В. Балабаева, Ю.В. Сидоренко, Л.Н. Иванова,  
Ю.Г. Пустовой, Е.А. Луговсков, Т.В. Сысойкина**  
*ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

### **Введение**

В настоящее время актуальной проблемой в диагностике и лечении больных стало увеличение числа сопутствующей патологии у одного пациента. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) диагностируется более, чем у 6-8% населения, и с возрастом этот показатель существенно возрастает, увеличивая удельный вес заболевания в ряду причин смертности. Сочетание ХОБЛ и сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) встречается приблизительно у 12% больных ХОБЛ, и является значимой медицинской и социальной проблемой. Коморбидный СД и туберкулез легких (ТЛ) – важные факторы смерти больных с ХОБЛ [1,2]. Сосуществование ХОБЛ и СД 2-го типа на фоне ТЛ рассматривают патогенетически связанным [1,2]. Точкой приложения при такой коморбидности возможно является и макрофагально-моноцитарная фагоцитирующая система [11], что требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования:** изучить особенности динамики показателей макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2-го типа на фоне ТЛ при включении в комплекс лечебных мероприятий комбинации карбоцистеина и таурина.

### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 80 больных с ХОБЛ в сочетании с СД 2-го на фоне ТЛ. Пациенты были распределены на основную группу (43 человека) и группу сопоставления (37 больных), рандомизированные по возрасту, полу и индексу коморбидности. Больным основной группы дополнительно к базисному лечению назначали препараты кар-

боцистеина по одной столовой ложке (750 мг) 3 раза в день 8 дней, и таурина (дибикор) – таблетки по 250 мг по 2 таблетки (500 мг) 2 раза в день в течение 3 недель. Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) оценивали по показателям фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ), которые исследовали оригинальным чашечковым методом [10,11]. При этом анализировали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ) – количество поглощенных бактериальных клеток на 1 моноцит, фагоцитарный индекс (ФИ) – процент моноцитов, которые принимают участие в фагоцитарной реакции и индекс переваривания (ИП) – процент переваренных микробных клеток от общего их числа, поглощенных 100 моноцитами [10]. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью пакета лицензионных программ Microsoft Exel, Stadia 6.1/prof и Statistica), рассчитанных на анализ медицинской информации.

### Полученные результаты и их обсуждение

До начала лечения в обеих группах обследованных больных имели место однотипные существенные нарушения со стороны показателей ФАМ, которые свидетельствовали об угнетении функционального состояния МФС преимущественно II-III степени (таблица 1).

Таблица 1

### Показатели ФАМ у больных с ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ до начала лечения ( $M \pm m$ )

Показатели ФАМ	Норма	Группы больных		P
		основная (n=43)	сопоставления (n=37)	
ФИ, %	26,5±2,1	14,25±1,2**	14,7±1,1**	>0,1
ФЧ	4,0±0,03	2,2±0,1**	2,25±0,12**	>0,1
ИП, %	24,3±1,8	11,1±1,0**	11,4±1,2**	>0,1

**Примечание :** в табл. 1-2 \* - достоверность различий с нормой при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , в столбце P – достоверность межгрупповых различий.

Из таблицы 1 видно, что ФИ был снижен до начала лечения в основной группе в среднем в 1,86 раза ( $p < 0,01$ ) и в группе сопоставления – в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ). ФЧ также было снижено в этот период в основной группе в 1,81 раз ( $p < 0,01$ ) и группе сопоставления – в 1,78 раза ( $p < 0,01$ ). В отношении ИП была установлена кратность его снижение в среднем в 2,19 раза в основной группе ( $P < 0,01$ ) и

в 2,13 раза в группе сопоставления ( $P < 0,01$ ). Это свидетельствует о наличии угнетения функционального состояния МФС II-III степени у всех обследованных больных. При этом изучены показатели у больных обеих групп до начала проведения лечения достоверно не отличались ( $P > 0,05$ ), что свидетельствовало о однотипности этих групп в иммунологическом плане, в частности по степени нарушенных показателей МФС.

Индивидуальный анализ полученных данных показал, что выраженность изменений ФАМ, особенно ИП, коррелирует с тяжестью клинического течения коморбдного заболевания. Так, наиболее низкие индексы ФАМ зафиксированы у больных с II степенью ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне туберкулеза легких (ФИ -  $13,9 \pm 1,2\%$ ; ФЧ -  $1,9 \pm 0,03$ ; ИП -  $10,7 \pm 1,1\%$ ;  $P < 0,001$ ). У больных с I степенью ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ отмечалось менее выраженное снижение показателей ФАМ: ФИ в среднем в 1,4 раза ( $P < 0,05$ ), ФЧ - в 1,46 раза ( $P < 0,05$ ) и ИП в 1,6 раза ( $P < 0,05$ ), у ряда таких пациентов отмечались близкие к норме показатели ФАМ и даже их некоторое повышение, что свидетельствовало о высокой активности фагоцитарных процессов и перспективе относительно скорейшего достижения клинико-иммунологической ремиссии сочетанной патологии органов дыхания и СД 2-го типа.

При повторном обследовании после завершения лечения было установлено существенное улучшение показателей, характеризующих состояние МФС, в основной группе больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели ФАМ у больных с ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ после завершения лечения ( $M \pm m$ )**

Показатели ФАМ	Норма	Группы больных		P
		основная (n=43)	сопоставления (n=37)	
ФИ, %	$26,5 \pm 2,1$	$25,6 \pm 2,1$	$16,9 \pm 1,8^*$	$< 0,05$
ФЧ	$4,0 \pm 0,03$	$3,9 \pm 0,04$	$2,6 \pm 0,03^*$	$< 0,05$
ИП, %	$24,3 \pm 1,8$	$23,9 \pm 1,2$	$15,2 \pm 1,1^*$	$< 0,05$

Из таблицы 2 видно, что в основной группе обследованных больных под влиянием проведенного лечения отмечалась четко выраженная положительная динамика проанализированных по-

казателей ФАМ, причем изученные показатели в этот период обследования практически соответствовали верхней границе нормы (ФИ -  $25,6 \pm 2,1\%$ ; ФЧ -  $3,9 \pm 0,04$ ; ИП -  $23,9 \pm 1,2\%$ ;  $P > 0,05$ ). В то же время в группе сопоставления положительная динамика показателей ФАМ была существенно менее значима. Так на момент завершения лечения в группе сопоставления показатели ФАМ достоверно отличались как от нормы, так и от соответствующих показателей в основной группе обследованных пациентов. Действительно, ФИ у больных группы сопоставления на момент завершения основного курса лечения был в среднем в 1,57 раза ниже нормы ( $P < 0,05$ ) и одновременно в 1,5 раза ниже соответствующего показателя у больных основной группы ( $P < 0,05$ ). ФЧ у больных группы сопоставления в этот период обследования было в среднем в 1,54 раза ниже нормы ( $P < 0,05$ ) и в 1,5 раза ниже соответствующего показателя у больных основной группы ( $P < 0,05$ ). ИП у больных группы сопоставления был в этот период в среднем в 1,6 раза ниже нормы ( $P < 0,05$ ) и в то же время в 1,57 раза ниже, чем в основной группе больных ( $P < 0,05$ ).

#### **Выводы**

1. У больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ До начала лечения в обеих группах обследованных больных имели место однотипные существенные нарушения со стороны показателей ФАМ, которые свидетельствовали об угнетении функционального состояния МФС преимущественно II-III степени.

2. Под влиянием проведенного лечения с включением карбоцистеина и таурина в основной группе обследованных больных отмечалась четко выраженная положительная динамика проанализированных показателей ФАМ, причем изученные показатели в этот период обследования практически соответствовали верхней границе нормы.

3. В дальнейшем считаем целесообразным изучение влияния данной комбинации препаратов на показатели антиоксидантной защиты у обследованной категории больных.

#### **Литература**

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).*

2. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. *Медицинский альянс*. 2017;5:28-34. [Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Mikhailovskiy A.M. Diabetes mellitus as a risk factor for the development of tuberculosis: pathophysiological aspects. *Medical Alliance*. 2017;5:28-34. (In Russ.)]
3. Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(4):329-31. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberculosis and COPD: problems of comorbidity. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2014;9(4):329-331. (In Russ.)]
4. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. и соавт. Туберкулез легких у больных с разными типами диабета: течение и эффективность лечения. *Уральский медицинский журнал*. 2018;8:53-58. [Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V. et al. Pulmonary tuberculosis in patients with different types of diabetes: course and effectiveness of treatment. *Ural Medical Journal*. 2018;8:53-58. (In Russ.)]
5. Сергеева В.А., Харьковская Ю.О. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: акцент на проблеме. *Практическая пульмонология*. 2019;4:18-24. [Sergeeva V.A., Kharkovskaya Yu.O. Type 2 diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on the problem. *Practical pulmonology*. 2019;4:18-24. (In Russ.)]
6. Matillapalli C., Tentu R., Jain N.K., Bhandari R. COPD and type 2 diabetes. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2019;15(2):112-19. doi: 10.2174/1573398X15666190211155640
7. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014;6:5-10. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Knyshova V.V. Peculiarities of immune response regulation in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Pulmonology*. 2014;6:5-10. (In Russ.)]
8. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови. *Лабораторное дело*. 1989; 8: 121-122. [Frolov V.M., Peresadin N.A., GavriloVA L.A. Opredelenie fagotsitarnoy aktivnosti monotsitov perifericheskoy krovi [Phagocytic activity of peripheral blood monocytes]. *Laboratornoe delo*. 1989; 8: 121-122 (in Russ.)]

#### Резюме

**Балабаева Н.В., Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Пустовой Ю.Г., Луговсков Е.А., Сысойкина Т.В.** Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на фоне туберкулеза легких в динамике комплексного лечения с включением

**Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии**

чением карбоцистеина и таурина.

Целью работы было изучить особенности динамики показателей макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа на фоне туберкулеза легких (ТЛ) при включении в комплекс лечения карбоцистеина и таурина. Обследовано 80 больных с данной коморбидной патологией, из них 43 пациента (основная группа) получали дополнительно комбинацию карбоцистеина и таурина. Доказано, что назначение данных лекарственных средств способствовало восстановлению фагоцитарной активности моноцитов.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа, туберкулез легких, макрофагальная фагоцитирующая система.

### Summary

**Balabaeva N.V., Sidorenko Yu.V., Ivanova L.N., Pustovoi Yu.G., Lugovskov E.A., Sysoykina T.V.** *The state of the macrophage phagocytic system in patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with type 2 diabetes mellitus against the background of pulmonary tuberculosis in the dynamics of complex treatment with the inclusion of carbocysteine and taurine.*

The aim of the work was to study the dynamics of the parameters of the macrophage-monocyte phagocytic system in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) against the background of pulmonary tuberculosis (TL) when carbocysteine and taurine are included in the treatment complex. 80 patients with this comorbid pathology were examined, of which 43 patients (main group) received an additional combination of carbocysteine and taurine. It has been proven that the administration of these drugs contributed to the restoration of the phagocytic activity of monocytes.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, pulmonary tuberculosis, macrophage phagocytic system.

*Рецензент: к.мед.н., доцент В.В. Баранова*

## **ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ, И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

**Т.А. Ветчинникова**

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет»*

### **Введение**

Во всем мире значительно прогрессирует распространенность злоупотребления алкоголем, а также соматическая патология и смертность, связанные с этим злоупотреблением [1]. В Российской Федерации по официальным данным в 2020 году на диспансерном учете находилось около 1,2 млн. человек с расстройствами психики и поведения, связанными с употреблением алкоголя [2]. Значительную опасность для здоровья таких пациентов представляет коморбидность – развитие сопутствующих соматических заболеваний, в частности, таких значимых как ГБ, которой страдает более 40% населения России и ХОБЛ, распространенность которой составляет более 15% в России [3,4,5]. Исходя из изложенных данных, можно сделать вывод, что изучение сочетания ХОБЛ и ГБ среди лиц, имеющих расстройства психики и поведения вследствие употребления алкоголя является весьма актуальным. Изучению состояния иммунного ответа у больных ГБ и ХОБЛ посвящено много работ. Однако развитие иммунных нарушений при данной коморбидной патологии, особенно на фоне злоупотребления алкоголем, остается не до конца раскрытым, в том числе на уровне функциональной активности субпопуляций лимфоцитов периферической крови и синтеза ими ряда трансммиттеров воспалительного процесса, а следовательно, глобализации системных проявлений патологии на организменном уровне [6].

Интерферонпродуцирующая способность лейкоцитов при хронических патологических процессах снижена. Эти нарушения целостности системы ИФН могут происходить не только на уровне его продукции, но и на уровне индукции. Дефектное функционирование системы ИФН приводит к вторичной иммунодефицитной недостаточности, а в патогенетическом плане способствует затяж-

**Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии**

ному течению болезни с развитием частых рецидивов ХОБЛ [7].

Цель - проанализировать показатели системы ИФН у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ на фоне злоупотребления алкоголем в динамике комплексного лечения с применением этилметилгидроксипиридина сукцината.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением 71 больной ГБ, сочетанной с ХОБЛ, злоупотребляющих алкоголем, средний возраст - 56 лет, мужчин - 61, женщин - 10. Диагностику ХОБЛ, выделение её клинических групп и степени тяжести проводили согласно Международной программы «Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD), 2011» [8,9]. Диагноз, стадию и степень АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Гипертензии / Европейского Кардиологического Общества и Украинской Ассоциации Кардиологов [10]. Отбор пациентов с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления алкоголя для исследования проведен согласно критериям, оговоренным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 декабря 2015 г. N 1034н. Больные были рандомизированы по возрасту и полу в две группы наблюдения - основную (37 человек) и сопоставления (34 пациента).

В схему лечения больных основной группы был дополнительно включен препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексикор), который является мембранопротектором, ингибитором свободнорадикальных процессов, обладающий стресс-протекторным, ноотропным, антигипоксическим и анксиолитическим действием, повышающий устойчивость тканей к кислородзависимым патологическим состояниям [11] (по 100 мг внутримышечно 2 раза в день в течение 10 дней, затем 100 мг внутрь 2 раза в день еще 2 месяца).

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

При проведении иммунологического исследования было установлено, что до начала лечения у обследованных больных отмечается дисбаланс в системе ИФН, проявляющийся уменьшением концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН в сыворотке крови в обеих группах наблюдения (Таблица 1).

Следовательно, у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ на фоне злоупотребления алкоголем отмечалось в целом снижение концентрации уровня  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН в крови. Это свидетельствовало об истощении системы интерфероногенеза и могло быть расценено

как прогностически неблагоприятный фактор прогрессирования коморбидной кардиореспираторной патологии на фоне злоупотребления алкоголем, что необходимо учитывать в планировании программы комплексного лечения.

Таблица 1

**Показатели системы интерферона в сыворотке крови больных в динамике лечения ( $M \pm m$ ), пг/мл**

Содержание ИФН	Норма	Группы больных	
		основная (n=37)	сопоставления (n=34)
$\alpha$ -ИФН	20,1 $\pm$ 0,24	11,2 $\pm$ 1,09**	11,9 $\pm$ 1,17**
$\gamma$ -ИФН	18,4 $\pm$ 0,8	13,4 $\pm$ 0,5*	14,1 $\pm$ 0,7*

**Примечание:** \* - вероятность различий с показателем нормы при  $P < 0,05$ , \*\* - при  $P < 0,01$ , ^^^ - вероятность межгрупповых различий при  $P < 0,001$ .

При анализе результатов исследования показателей системы интерферона у больных основной группы после завершения лечения было отмечено значительное повышение концентрации как  $\alpha$ -ИФН, так и  $\gamma$ -ИФН по сравнению с нормой (Таблица 2).

Таблица 2

**Показатели системы интерферона в сыворотке крови больных после завершения лечения ( $M \pm m$ ), пг/мл**

Содержание ИФН	Норма	Группы больных	
		основная (n=37)	сопоставления (n=34)
$\alpha$ -ИФН	20,1 $\pm$ 0,24	24,6 $\pm$ 1,15*^^^	15,4 $\pm$ 1,11*
$\gamma$ -ИФН	18,4 $\pm$ 0,8	47,4 $\pm$ 2,43*^^^	15,2 $\pm$ 1,12*

Исследование концентрации  $\alpha$ -ИФН в сыворотке крови больных основной группы, получавших в комплексе лечения этилметилгидроксипиридина сукцинат, показало повышение относительно исходного показателя в 2,2 раза ( $P < 0,001$ ) до 24,6 $\pm$ 1,15 пг/мл, уровень  $\gamma$ -ИФН вырос в 3,54 раза и достигал 47,4 $\pm$ 2,43 пг/мл, что было выше нормы в 2,58 раза ( $P < 0,05$ ). Такую динамику  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН в сыворотке крови больных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцината, можно считать адекватным иммунным ответом на хроническое инфекционное воспаление в стадии реконвалесценции. У больных группы сопоставления отмечалось улучшение показателей системы интерферона, более выраженное со стороны концентрации  $\alpha$ -ИФН. Так, в группе сопоставления содержание  $\alpha$ -ИФН повысилось в

1,29 раза ( $P<0,05$ ), но оставалось в 1,3 раза ниже, чем в норме ( $P<0,05$ ) и в 1,6 раза ниже показателя у больных основной группы ( $P<0,001$ ). Уровень  $\gamma$ -ИФН в группе сопоставления повысился в среднем в 1,08 раза ( $P<0,05$ ), что было в 1,21 раза меньше нормы ( $P<0,05$ ) и в 3,12 раза ниже показателя больных основной группы ( $P<0,001$ ).

Следовательно, включение этилметилгидроксипиридина сукцината в комплекс лечебных мероприятий у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ, злоупотребляющих алкоголем, способствовало восстановлению активности системы интерферона организма, в частности увеличению содержания  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН в сыворотке крови.

### **Выводы**

1. У пациентов с ГБ в сочетании с ХОБЛ, злоупотребляющих алкоголем, до начала лечения отмечалось в целом снижение концентрации уровня  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН в крови. Это свидетельствовало об истощении системы интерфероногенеза и могло быть расценено как прогностически неблагоприятный фактор прогрессирования коморбидной кардиореспираторной патологии на фоне злоупотребления алкоголем, что необходимо учитывать в планировании программы комплексного лечения.

2. Включение мексикора в комплексное лечение пациентов с ГБ в сочетании с ХОБЛ, злоупотребляющих алкоголем, способствует в большинстве случаев восстановлению показателей иммунного гомеостаза, а именно обеспечивает восстановление активности системы интерферона организма, в частности увеличение содержания  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН в сыворотке крови.

3. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным включение этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексное лечение пациентов с ГБ в сочетании с ХОБЛ, злоупотребляющих алкоголем.

4. В дальнейшем можно считать целесообразным изучение динамики показателей перекисного окисления липидов у пациентов с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем на фоне злоупотребления алкоголем.

### **Литература**

1. Остроумова, О. Д., Саперова, Е. В. Алкоголь и артериальная гипертензия. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (1): 79-82. [Ostroumova, O. D., Saperova, E. V. Alcohol and arterial hypertension. Rational pharma-

*cotherapy in cardiology*. 2014; 10 (1): 79-82. (In Russ.).

2. Куржанова В.В., Григорова Н.И., Бобков Е.Н., Куржанов В.Н., Сидорюк О.В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2019-2020 годах: Аналитический обзор. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2021. 192 с. [Kirzhanova V.V., Grigороva N.I., Bobkov E.N., Kirzhanov V.N., Sidoryuk O.V. Activities of the narcological service in the Russian Federation in 2019-2020: An analytical review. Moscow: FSBI "NMITS PN named after V.P. Serbsky" Ministry of Health of Russia, 2021. 192 p. (In Russ.).]

3. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. М., 2001. 18 с. [Ogurtsov P.P., Nuzhny V.P. Express diagnostics (screening) of chronic alcohol intoxication in patients with somatic profile. M., 2001. 18 p. (In Russ.).]

4. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: данные к лету 2020 года, подходы к оказанию медицинской помощи и профилактике. Профилактическая медицина. 2020;23(8):37-44. [Smirnova MI, Antipushina DN, Kurekhyan AS. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: data by summer 2020, approaches to health care and prevention. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(8):37-44. (In Russ.).]

5. Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения. Молодой ученый. 2018; 50 (236): 86-90. [Klimov A.V., Denisov E.N., Ivanova O.V. Arterial hypertension and its prevalence among the population. *Young scientist*. 2018; 50 (236): 86-90. (In Russ.)]

6. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы Пульмонология.2014;6:5-10. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Knyshova V.V. Peculiarities of immune response regulation in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma *Pulmonology*.2014;6:5-10. (In Russ.)]

7. Антонюк М.В., Хмелева Е. В. Особенности состояния иммунной системы у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензией. Здоровье. Медицинская экология. Наука.2009;39-40 (4-5):11-14. [Antonyuk M.V., Khmeleva E.V. Features of the state of the immune system in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Health. Medical ecology. Nauka*.2009;39-40(4-5):11-14. (In Russ.)]

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).

9. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*.2000;117 (5,Suppl.2):398S-401S.

10. Кобалава Ж.Д. Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы. *Артериальная гипертензия*. 2014; 1: 19-26. [Kobalava J. D. New European recommendations on arterial hypertension: long-awaited answers and new questions // *Arterial hypertension*. 2014;1: 19-26. (In Russ.)]

11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л. В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;10:97-107. [Gromova O. A., Torshin I. Yu., Stakhovskaya L. V. et al. The experience of using mexidol in neurological practice. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;10: 97-107. (In Russ.)]

### Резюме

**Ветчинникова Т.А.** Интерфероновый профиль крови у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, злоупотребляющих алкоголем, и возможности его коррекции.

В статье рассмотрены вопросы применения этилметилгидроксипиридина сукцината при гипертонической болезни (ГБ), сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Проанализированы показатели системы интерферона у 71 пациентов в динамике комплексного лечения. Выявлено, что включение в схему этилметилгидроксипиридина сукцината способствует в большинстве случаев восстановлению показателей иммунного гомеостаза.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, злоупотребления алкоголем, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

### Summary

**Vetchinnikova T.A.** Interferon blood profile in patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease, alcohol abusers, and the possibility of its correction.

The article discusses the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate in arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease in patients who abuse alcohol. The indicators of the interferon system in 71 patients in the dynamics of complex treatment were analyzed. It was revealed that the inclusion of ethylmethylhydroxypyridine succinate in the scheme contributes in most cases to the restoration of immune homeostasis indicators.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, alcohol abuse, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

*Рецензент: к.мед.н., доцент А.С. Липатникова*

**КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЦИТОКИНОВ (IL-4, IL-10) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ  
В НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА  
КИШЕЧНИКА**

**А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая**

*ГУ ЛНР «Луганский государственный университет  
имени Святого Луки»*

**Введение**

Дисбаланс состава кишечной микробиоты является неблагоприятным фоном для течения всевозможной хронической соматической патологии, затрудняет диагностику, препятствует эффективности лечения и медицинской реабилитации [1]. Существует немалое количество работ, посвященных принципам терапии дисбиотических нарушений кишечника, тем не менее вопросы терапии дисбактериоза и коррекции связанных с данным состоянием метаболических и иммунологических нарушений при вирусных гепатитах остаются не до конца изученными. Это касается, прежде всего, степени и характера нарушений микробиоценоза толстой кишки при длительной персистенции вирусов парентеральных гепатитов, в частности ДНК HBV, а также влияния дисбактериоза кишечника на клиническое течение хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) [2, 3, 4].

С другой стороны, давно доказано, что острые и хронические вирусные гепатиты сопровождаются выраженными патологическими изменениями в составе микрофлоры кишечника, а именно возникновением дефицита облигатных микроорганизмов и ростом контаминации толстого кишечника [4, 5]. Так, нарушение взаимодействия этих систем приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и организме в целом. Снижение детоксицирующей функции микрофлоры ЖКТ при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментные системы печени и при определенных условиях способствует и углубляет метаболические и иммунологические изменения [6, 7].

При сочетании двух длительно существующих патологий – ХВГВ и дисбактериоза кишечника, регистрируются существенные изменения со стороны Т-системы иммунитета посредством дефицита общего числа Т-лимфоцитов, дисбаланса иммунорегуляторных субпопуляций, а также нарушения функционального состояния макрофагов [8, 9].

Исходя из современных положений клинической иммунологии, можно считать, что цитокиновый профиль крови (ЦПК) имеет существенное значение для общей характеристики иммунопатогенеза большинства хронических болезней [8, 9]. Поэтому мы сочли целесообразным проанализировать уровень противовоспалительных цитокинов (ЦК) у больных ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника.

**Целью работы** было изучение концентрации противовоспалительных ЦК (IL-4, IL-10) в сыворотке крови больных ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника при проведении общепринятого лечения.

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

Под нашим наблюдением находилось 42 больных ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника, из них 24 мужчин (57,14%) и 18 женщин (42,86%) в возрасте от 30 до 55 лет. Верификацию диагнозов осуществляли на основании анамнестических, клинико-эпидемиологических данных, а также данных лабораторного обследования больных, серологических маркёров вирусного гепатита В, исследование крови на ДНК HBV методом ПЦР, по результатам дополнительного инструментального исследования. Также определяли серологические маркеры инфицирования вируса гепатита В (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe) и ДНК вируса (HBV-DNA). Большинство обследованных до начала лечения в клиническом плане имели умеренное обострение хронического патологического процесса в печени. Из исследования также исключались больные с гепатитами другой этиологии (токсической, в том числе этаноловой и ятрогенной, аутоиммунной, криптогенной).

Микрофлору толстой кишки изучали микробиологическим методом с помощью засева десятикратных разведений стула на дифференциально-диагностические питательные среды. Пациенты обеих групп получали стандартизированное лечение

ХВГВ, включавшее соответствующую диету, аналоги нуклеотитов/нуклеозидов в качестве противовирусной терапии, препараты эссенциальных фосфолипидов, гепатопротекторы растительного происхождения, препараты урсодезоксихолиевой кислоты, а также антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферол).

Для реализации цели работы обследованным проводили определение уровня ЦК в крови методом ИФА на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе на иммуноферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию противовоспалительных ЦК (IL-4, IL-10) крови определяли с помощью сертифицированных тест-систем производства ООО „Протеиновый контур“ (ProCon) (РФ – СПб) [8, 9].

Математическая обработка полученных цифровых данных проводилась на компьютере Celeron 400 А с использованием стандартного пакета прикладных программ, рассчитанного на обработку медицинской информации [10].

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

К моменту начала лечения большинство обследованных больных ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника жаловались на общую слабость, недомогание, повышенную утомляемость, снижение аппетита и работоспособности, низкий эмоциональный тонус. Из субъективной симптоматики, характерной для умеренного обострения хронической патологии гепатобилиарной системы, отмечалось наличие тяжести в правом подреберье, довольно часто (почти треть больных), жаловались также на горечь во рту, неустойчивый характер стула, монотонные боли в животе тянущего, распирающего характера в нижнем отделе восходящей ободочной кишки, или коликообразные, сопровождающиеся метеоризмом, не связанные с приемом пищи. Находившиеся под наблюдением пациенты отмечали также неустойчивость настроения, повышенную эмоциональную лабильность, нередко неадекватную эмоциональную реакцию на окружающую в виде эксплозивности, что отягчало их взаимоотношения с членами семьи и коллегами по работе. При объективном обследовании у пациентов с ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника отмечалось наличие субиктеричности и голубого оттенка склер, язык у значительно-го количества обследованных был густо обложен грязным белым, желтоватым или серым налетом. Имела место умеренная гепато-

мегалия (печень выступала на 3–4 см из-под реберного края, была повышенной плотности), нередко отмечалась чувствительность печеночного края. Отмечалась болезненность при пальпации живота: в околопупочной области и по ходу толстого кишечника.

По данным сонографического исследования органов брюшной полости установлено наличие увеличения размеров печени, изменения ее эхоплотности и другие изменения. При биохимическом исследовании, было установлено, что содержание в сыворотке крови фракции прямого билирубина было в большинстве случаев умеренно повышенным и составляло от 8,3 до 8,9 мкмоль. /л, активность АЛТ превышала верхний предел нормы в 1,9-2,3 раза и АСТ - в 1,7-2,0 раза, значения показателя тимоловой пробы также были умеренно повышенными и составляли от 6,4 ед. до 8,8 ед; у большинства пациентов, наблюдавшихся, была умеренно увеличена активность экскреторных ферментов - ЩФ и ГГТП ( $P < 0,05$ ) и в ряде случаев отмечалось повышение уровня холестерина и  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови. До лечения у всех больных обеих групп установлено наличие дисбиоза кишечника, что выражалось в проявлениях дефицита бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков и появлением условнопатогенных эшерихий.

До начала проведения лечения у больных отмечались разнонаправленные сдвиги со стороны концентрации противовоспалительных ЦК. Так, у 14 человек (33,3%) уровень ИЛ-4 в сыворотке крови был умеренно повышен, у 17 обследованных (40,5%) - находился в пределах нормы и у 11 человек (26,2%) - умеренно снижен. В целом концентрация ИЛ-4 в крови обследованных до начала проведения лечения была увеличена в среднем в 1,3 раза и составляла при этом  $61,9 \pm 1,2$  пг/мл (таблица).

Содержание противовоспалительного ЦК ИЛ-10 в сыворотке крови было увеличено у 13 человек (30,9%), в пределах нормы - у 18 обследованных (42,9%) и снижалось у 11 человек (26,2%). В среднем концентрация цитокина ИЛ-10 была увеличена в 1,3 раза по отношению к норме ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные, представленные в таблице, позволяют считать, что проведение общепринятого лечения не обеспечивает нормализации концентрации противовоспалительных ЦК (ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке крови обследованных больных. Можно считать, что сохранение у большинства больных ХВГВ,

сочетанным с дисбактериозом кишечника при выписке из стационара повышенной концентрации противовоспалительных ЦК (IL-4, IL-10) обуславливает необходимость дальнейшего исследования особенностей иммунопатогенеза данной патологии и разработки эффективных способов иммунокоррекции таких больных.

Таблица

**Концентрация противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в крови обследованных больных с ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника (M±m)**

Цитокины	Концентрация противовоспалительных в крови обследованных больных			
	норма	до лечения	после лечения	P
IL -4, пг/мл	47,2±1,6	61,9±1,1 P <sub>1</sub> <0,001	54,3±1,1 P <sub>1</sub> <0,001	>0,05
IL -10, пг/мл	1,28±0,05	1,61±0,07 P <sub>1</sub> <0,05	1,49±0,07 P <sub>1</sub> <0,05	>0,05

**Выводы**

1. При иммунологическом исследовании больных с обострением ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника до начала проведения лечения у больных отмечались разнонаправленные сдвиги со стороны концентрации противовоспалительных ЦК. Так, у 14 человек уровень IL-4 в сыворотке крови был умеренно повышен, у 17 обследованных – находился в пределах нормы и у 11 человек – умеренно сниженным. Содержание противовоспалительного ЦК IL-10 в сыворотке крови было увеличено у 13 человек, в пределах нормы – у 18 обследованных и снижалось у 11 человек. В среднем концентрация цитокина IL-10 была увеличена в 1,3 раза по отношению к норме (P<0,05).

2. Исходя из полученных данных можно считать, что применение только общепринятого лечения не обеспечивает восстановление проанализированных показателей иммунного гомеостаза, в частности концентрации противовоспалительных ЦК (IL-4, IL-10) в сыворотке крови больных ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника, что может быть основанием для изучения целесообразности включения современных иммуноактивных препаратов в комплекс лечения таких больных с целью нормализации изученных показателей.

**Литература**

1. Чихачева Е.А. Селиверстов П.В., Ерофеев Н.П., и др. Повышение эффективности терапии пациентов с заболеваниями печени на фоне дисбио-

за кишечника короткоцепочными жирными кислотами. *Лечащий врач*. 2013; 1:34-42 [Chihacheva E.A., Seliverstov P.V., Erofeev N.P., et al. Improving the effectiveness of therapy in patients with liver diseases against the background of intestinal dysbiosis with short-chain fatty acids. *Attending doctor*. 2013; 1:34-42 (In Russ.).]

2. Давидович Н.В. Роль нарушения микрофлоры толстой кишки в механизмах повреждения печени при хронических гепатитах В и С. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017;1:92-98 [Davidovich N.V. The role of disturbances in the microflora of the large intestine in the mechanisms of liver damage in chronic hepatitis B and C. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2017;1:92-98 (In Russ.)]

3. Михайлов М. И., Малинникова Е. Ю., Потемкин И. А., и др. Эпидемиология вирусных гепатитов. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии*. 2013; 1:78–85 [Ryumin A.M., Korochkina O.V., Sobolevskaya O.L. et al. *Epidemiology of viral hepatitis. Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology*. 2013; 1:78–85 (In Russ.)]

4. Шапиева Н.Т., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., и др. Современные аспекты хронического гепатита В. *Лечащий врач*. 2019; 05:82-87 [Sharieva N.T., Ponezheva Zh.B., Makashova V.V., et al. *Modern aspects of chronic hepatitis B. Attending physician*. 2019; 5:82 - 87 (In Russ.)]

5. Авакян Ш.Г., Ан Г.Ф., Зотова Н.В. Ультразвуковая визуализация желчевыводящих протоков как ключ в дифференциальной диагностике при заболеваниях органов гепатопанкреатической зоны. *Главный врач*. 2020; 1 (71):24-27 [Avakyan Sh.G., An G.F., Zotova N.V. *Ultrasound visualization of the bile ducts as a key in differential diagnosis in diseases of the organs of the hepatopancreatic zone. Chief Physician*. 2020; 1(71):24-27 (In Russ.)]

6. Бондаренко И.М., Бабаев А.А., Кравченко Г.А., и др. Суммарная и олигомерная фракции растворимого белка CD16 в сыворотке крови человека в норме и при вирусных гепатитах. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2012; 3:246-250 [Bondarenko I.M., Babaev A.A., Kravchenko G.A., et al. *Total and oligomeric fractions of soluble CD16 protein in human blood serum in normal conditions and in viral hepatitis. Bulletin of the Nizhny Novgorod University. N.I. Lobachevsky*. 2012; 3:246-250 (In Russ.)]

7. Рюмин А.М., Корочкина О.В., Соболевская О.Л. Закономерности естественного течения хронического гепатита В. *Врач-аспирант*. 2012; 4(53):214-223 [Ryumin A.M., Korochkina O.V., Sobolevskaya O.L. *Patterns of the natural course of chronic hepatitis B. Postgraduate doctor*. 2012; 4(53):214-223 (In Russ.)] ISSN 1816-5214

8. Давидович Н.В. Некоторые показатели цитокинового профиля больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне интерферонотерапии. *Врач-аспирант*. 2016; 1. - 1(74):116-122 [Davidovich N.V. *Some indicators of the cytokine*

profile of patients with chronic viral hepatitis C on the background of interferon therapy. Postgraduate doctor. 2016; 1-1(74):116-122 (In Russ.)] ISSN 1816-5214

9. Стагниева И.В., Бойко Н.В., Гукасян Е.Л., Бачурина А.С. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Российская ринология. 2017;25(4):43-47 [Stagnieva IV, Boiko NV, Gukasjan EL, Bachurina AS. The role of cytokines in the diagnostics of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. Russian Rhinology. 2017;25(4):43-47 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosrino.20172>

10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морсион; 2000. 320 с. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in bio-medical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)] ISBN 966-7632-33-4

#### Резюме

**Хабарова А.В., Соцкая Я.А.** Концентрация противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне нарушений микробиоценоза кишечника.

Изучена концентрация противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в сыворотке крови больных с ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника. Установлено достоверное повышение содержания IL-4, IL-10 в сыворотке крови обследованных с обострением представленной сочетанной патологией. Применение общепринятого лечения не обеспечивает нормализации концентрации IL-4, IL-10 в сыворотке крови больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом, что свидетельствует о целесообразности использования иммуноактивных препаратов, направленных на восстановление иммунного гомеостаза.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, дисбактериоз кишечника, противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10), патогенез.

#### Summary

**Khabarova A.V., Sotskaya Y.A.** The concentration of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in the blood serum of patients with chronic viral hepatitis B against the background of intestinal microbiocenosis disorders.

The concentration of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in the blood serum of patients with CHBV associated with intestinal dysbacteriosis was studied. A significant increase in the content of IL-4, IL-10 in the blood serum of those examined with an exacerbation of the comorbidity presented was established. The use of conventional treatment does not provide normalization of the concentration of IL-4, IL-10 in the blood serum of patients with chronic hepatitis B, combined with dysbiosis, which indicates the advisability of using immunoactive drugs aimed at restoring immune homeostasis.

**Key words:** chronic viral hepatitis B, intestinal dysbacteriosis, anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10), pathogenesis.

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

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПРОБЛЕМЫ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
И КЛИНИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ**

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

А.Э. Багрий<sup>1</sup>, К.Э. Могилевская<sup>1</sup>, Е.А. Пылаева<sup>1</sup>,  
И.Ю. Никулин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ГОУ ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»

<sup>2</sup> – Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

Поджелудочная железа является органом, структура и функции которого влияют на состояние углеводного обмена гораздо больше, чем любые другие отделы желудочно-кишечного тракта. Сахарный диабет (СД), вторичный по отношению к заболеваниям поджелудочной железы, в настоящее время обозначается как панкреатогенный СД, или диабет 3с типа («диабет экзокринной [части] поджелудочной железы»). Согласно классификации, этот вариант диабета относится к так называемым «другим специфическим типам СД». В 2016 г. консорциумом по изучению хронического панкреатита, диабета и рака поджелудочной железы (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer, CPDPC) был одобрен термин «СД типа 3с» [14]. Российской ассоциацией эндокринологов данный термин не используется, однако Российской гастроэнтерологической ассоциацией рекомендуется к использованию [2].

Недавние исследования показали, что истинная распространённость панкреатогенного СД возможно выше, чем было принято считать, и в западной популяции может составлять до 9-10% всех случаев СД [1, 3, 24]. Наиболее частыми заболеваниями поджелудочной железы, сопровождающимися развитием СД 3с типа, являются хронический панкреатит (до 80% всех причин), рак поджелудочной железы (8%), наследственный гемохроматоз (7%), муковисцидоз (4%), оперативные вмешательства на железе (2%) [24, 25]. Таким образом, панкреатогенный диабет представлен группой различных заболеваний поджелудочной железы, объединённых под одним диагностическим термином исключительно для удобства классификации.

Сложности диагностики, приводящие к гиподиагностике СД 3с типа, связаны с тем, что последний имеет черты СД как 1, так и 2

---

**Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии**

типа. При панкреатогенном СД, как и при СД 1 типа, часто возникают гипогликемии, печёночная и периферическая чувствительность к инсулину может быть нормальной, в то время как при СД 2 типа гипогликемии относительно редки, а чувствительность к инсулину, как правило, снижена. Однако для СД 3с типа, как и для 2 типа, не характерен кетоацидоз. В результате пациентам с панкреатогенным СД, в том числе и в отечественной практике, нередко устанавливается ошибочный диагноз СД 2, а иногда – 1 типа [20].

Европейскими экспертами предложены диагностические критерии СД 3с типа [9].

Большие критерии включают в себя:

- экзокринную панкреатическую недостаточность (подтверждается моноклональными тестами на фекальную эластазу 1 или прямыми функциональными панкреатическими тестами [секретин-панкреозиминный тест]);
- визуализацию нарушенной структуры поджелудочной железы посредством эндоскопического ультразвукового исследования, компьютерной или магниторезонансной томографии;
- отсутствие аутоиммунных маркеров СД 1 типа (антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, островковым клеткам или инсулину).
- К малым критериям относятся:
  - нарушенная функция  $\beta$ -клеток (определяется по концентрации глюкозы или С-пептида);
  - отсутствие инсулинорезистентности (по данным индекса НОМА-IR [Homeostasis model assessment of insulin resistance – гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности]);
  - нарушенная инкретиновая секреция (глюкагоноподобного пептида 1 и/или панкреатического полипептида);
  - низкая сывороточная концентрация жирорастворимых витаминов А, D, Е, К.

Для постановки диагноза панкреатогенного СД необходимо присутствие всех больших критериев и двух малых критериев. Однако их использование может быть ограничено сходными клинико-лабораторными характеристиками СД 3с типа и длительно существующего СД 1 и 2 типа, слабой стандартизацией методик, используемых для оценки нарушенной функции  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентности, наличием у многих пациентов сопутствующей

щей инсулинорезистентности, низкой доступностью адекватных инструментальных (радиологических) и лабораторных ресурсов, а также отсутствием опубликованных высококачественных данных о гомеостазе глюкозы при панкреатогенном СД. В связи с этим требуется дальнейшее совершенствование диагностических критериев с учётом клинических характеристик пациентов [3, 9].

Пероральный нагрузочный тест с 75 г глюкозы считается «золотым стандартом» для диагностики СД 3с типа. Однако в настоящее время нет единства мнений относительно того, следует ли считать панкреатогенными все случаи СД на фоне заболеваний поджелудочной железы (в частности, хронического панкреатита) или для этого необходимы более строгие диагностические стандарты. Это связано с тем, что у пациентов с хроническим панкреатитом или эпизодами острого панкреатита в анамнезе может развиться не только СД 3с типа, но и СД 1 или 2 типа, патогенетически не связанный с предшествующими заболеваниями поджелудочной железы. В плане дифференциальной диагностики с последними предложено определение уровня панкреатического полипептида после теста со смешанной (жиры + углеводы) пищей. Для СД 1 и 2 типа при этом характерно повышение уровня панкреатического полипептида, при СД 3с типа он остаётся неизменным. Однако низкая доступность этого исследования ограничивает его рутинное применение [5, 8].

На практике в отсутствие безусловного маркера СД 3с типа его диагноз, подтверждающий причинную связь с предсуществовавшей патологией экзокринной паренхимы, устанавливается при наличии подтверждённой выраженной деструкции поджелудочной железы, хирургического вмешательства (резекции) в анамнезе либо при недавнем дебюте СД на фоне протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [7].

Патогенетические отличия СД 3с типа от СД 1 и 2 типов обуславливают клинические особенности первого. На момент диагностики средний возраст пациентов составляет примерно 59 лет, а индекс массы тела – 29 кг/м<sup>2</sup>, что делает панкреатогенный СД похожим на СД 2 типа и объясняет сложности дифференциальной диагностики между ними в клинической практике. Однако для СД 3с типа характерно лабильное течение. У более чем 25% пациентов возникают быстрые значительные колебания уровня сахара крови, при которых гипергликемические состояния различной степени выраженности (от лёгкой до

тяжелой) чередуются с эпизодами гипогликемии (в том числе и жизнеугрожающей). Особенно часто это отмечается у больных, получающих инсулинотерапию. В связи с этим данный тип СД иногда называют «хрупкой болезнью», или «хрупким диабетом». Потребность в инсулинотерапии у пациентов с СД 3с типа через 5 лет болезни возникает в 7 раз чаще, чем при СД 2 типа; при этом риск неадекватного гликемического контроля в 1,7 раза выше. Главными причинами этого считают дефицит контринсулярных гормонов (глюкагон, соматостатин), наличие мальдигестии и мальабсорбции из-за внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а также низкую приверженность к лечению (особенно у лиц с алкогольным генезом хронического панкреатита). Для панкреатогенного СД вследствие остаточной секреции инсулина не характерны кетоацидотические состояния. Частота микроваскулярных осложнений при СД 3с типа сопоставима с таковой при СД 1 типа. Дефицит жирорастворимых витаминов (в частности, витамина D) повышает риск остеопороза и перелома костей [11, 13, 16].

#### *Острый панкреатит и сахарный диабет*

В многочисленных исследованиях последних лет СД всё чаще ассоциируется с перенесённым острым панкреатитом. При этом вопрос относительно того, какой именно тип СД возникает в каждом конкретном случае, нередко остаётся открытым, однако чаще всего указывается СД 3с типа [15]. Общеизвестен феномен возникновения гипергликемии у лиц, находящихся в критических состояниях. В организме, пребывающем в состоянии стресса, особенно в условиях острого заболевания, происходит высвобождение кортизола, который стимулирует печёночный глюконеогенез и ограничивает поглощение глюкозы периферическими тканями, что приводит к относительной инсулинорезистентности. Эта стресс-индуцированная гипергликемия, как правило, носит транзиторный характер, и только у небольшой части лиц в дальнейшем возникают стойкие нарушения углеводного обмена [15].

Острый панкреатит, являясь по сути таким же острым состоянием, способен вызывать как кратковременные, так и хронические нарушения метаболизма глюкозы. Снижение толерантности к глюкозе выявляется у 40-60% больных с острым панкреатитом, у 15-18% после эпизода острого панкреатита отмечается гипергликемия, которая самопроизвольно разрешается через 4-6 месяцев. Одной из причин транзиторной гипергликемии при остром панкреатите является повышение

уровня трипсина, который оказывает ингибирующее влияние на инсулин. Однако у части пациентов через определённое время формируется СД. Предполагается, что любой эпизод острого панкреатита может сопровождаться преходящей гипергликемией; для стойкого же нарушения углеводного обмена необходима, как минимум, частичная утрата функционирующих островков Лангерганса [22].

С практической точки зрения наибольший интерес представляют факторы риска, предрасполагающие к возникновению СД после острого панкреатита, сроки развития устойчивых нарушений углеводного обмена и их взаимосвязь с этиологией и тяжестью панкреатита.

Риск развития СД во многом определяется степенью тяжести острого панкреатита. Тяжёлые его формы (включая некротизирующие) сопровождаются не только значительной по объёму потерей экзокринной паренхимы, но и приводят к более значимому повреждению островковых клеток, что повышает риск развития метаболических нарушений и СД. Эта теория подтверждается данными исследований, продемонстрировавших, что риск возникновения СД при тяжёлых и нетяжёлых формах панкреатита составляет 39% и 14% соответственно. Однако такая зависимость прослеживается не всегда, и это означает, что тяжесть некроза и степень потери островковых клеток являются хотя и важными, но не единственными предикторами и факторами риска СД [9, 10].

Известно, что наиболее значимыми этиологическими факторами острого панкреатита являются холелитиаз, алкоголь и гипертриглицеридемия. Острый панкреатит алкогольного генеза имеет максимальный риск последующего развития СД 3с типа. Воздействие алкоголя и его метаболитов на поджелудочную железу инициирует разнообразные механизмы её повреждения, приводящие в конечном итоге к патологической активации ферментов, атрофии и фиброзу паренхимы. Кроме того, метаболиты алкоголя индуцируют специфическую активацию звёздчатых клеток, в результате чего воспаление, повреждение и фиброз паренхимы продолжают и после клинического завершения эпизода острого панкреатита. В целом распространённость СД через 1 год после эпизода острого панкреатита составляет примерно 15%, а через 5 лет – 20-23%, что указывает на тенденцию к росту эндокринной дисфункции с течением времени [11].

Кроме того, рецидивирующий острый панкреатит в 4-24% случаев трансформируется в хронический, в рамках которого в последую-

щем может возникнуть СД 3с типа. Независимыми факторами риска при этом являются табакокурение и злоупотребление алкоголем.

Общепринятых рекомендаций по поводу скрининга выявления нарушений углеводного обмена после эпизода острого панкреатита на сегодняшний день не существует. С этой целью предложен ежегодный контроль уровня глюкозы натощак и/или гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Это особенно актуально для пациентов с тяжёлым и рецидивирующим острым панкреатитом, а также для больных с факторами риска СД 3с типа [16].

Особый интерес представляет изучение возможной обратной взаимосвязи, т. е. влияния СД на развитие острого панкреатита. Наличие СД повышает риск острого панкреатита в 1,5-1,7 раза.

Указываются следующие возможные механизмы этой взаимосвязи:

- хроническая гипергликемия сопровождается увеличением количества активных форм кислорода и повышением уровня липидпероксидазы, что может привести к эпизодам острого панкреатита;
- связь с сопутствующими заболеваниями (ожирение, гиперлипидемия, холелитиаз), которые могут вызывать острый панкреатит;
- сходные клеточные механизмы, ведущие к формированию СД и острого панкреатита (в частности, усиленная функция рецептора рианодина, ведущая к изменениям клеточного метаболизма кальция).

#### *Сахарный диабет 3с типа на фоне хронического панкреатита*

СД является частым осложнением хронического панкреатита. Распространённость СД при хроническом панкреатите варьирует от 5 до 80% и зависит от этиологии последнего, географического положения и продолжительности наблюдения. Так, более высокая распространённость СД 3с типа ассоциирована с большей продолжительностью хронического панкреатита (кумулятивный риск от 50% при 10-летней его продолжительности до 83% при 25-летней и 90% – при 50-летней), ранним развитием панкреатических кальцификатов (повышают риск более чем в 3 раза) и выше при алкогольном и идиопатическом/тропическом панкреатите. Большинство случаев панкреатогенного СД возникает на пятом десятилетии жизни. При наследственном панкреатите у четверти пациентов отмечено развитие СД; средний возраст его начала составляет от 38 до 53 лет [18, 19, 21].

Табакокурение («дозозависимо», особенно 10 и более пачко-лет) и оперативные вмешательства на поджелудочной железе (в частности, дистальная панкреатэктомия) также являются доказанными

независимыми факторами риска СД при хроническом панкреатите. Мужской пол также ассоциируется с повышенным риском СД. Нет доказательств, что диета с высоким содержанием жиров у больных с хроническим панкреатитом обладает диабетогенным эффектом [23].

Особенности патогенеза при сочетании СД и хронического панкреатита связаны с наличием тесной морфофункциональной связи между эндо- и экзокринной частями поджелудочной железы.

В основе патогенеза панкреатогенного СД при хроническом панкреатите лежит хроническое воспаление поджелудочной железы, закономерно сопровождающееся её фиброзом вплоть до полной потери островковых клеток. В эксперименте было продемонстрировано, что характерная для хронического панкреатита внутрипротоковая и внутритканевая гипертензия приводит к гипоксии вследствие нарушения микроциркуляции. В условиях гипоксии происходит активация и пролиферация звёздчатых клеток, которые стимулируют образование коллагена 1 типа и тем самым способствуют фиброзированию поджелудочной железы. Ещё одним фактором, активирующим звёздчатые клетки, является хроническая гипергликемия.

При этом уже на ранних стадиях СД 3с типа повреждаются не только  $\beta$ -, но и PP-клетки, что приводит к нарушению секреции панкреатического полипептида. На более поздних стадиях заболевания происходит повреждение островковых  $\alpha$ -клеток и как следствие – снижение уровня глюкагона. В этом заключается принципиальное отличие СД 3с типа от СД 1 и 2 типов, при которых нарушена функция только  $\beta$ -клеток. Наиболее значимыми патофизиологическими механизмами при панкреатогенном СД, вторичном по отношению к хроническому панкреатиту, являются дефицит инсулина, печёночная инсулинорезистентность, иммунное (цитокин-опосредованное) воспаление поджелудочной железы, снижение инкретинового эффекта и, возможно, генетическая предрасположенность к СД 3с типа.

Дисфункция  $\beta$ -клеток может возникнуть уже на ранних стадиях хронического панкреатита под действием провоспалительных цитокинов. Интерлейкин IL-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$  стимулируют апоптоз  $\beta$ -клеток, а интерферон IF- $\gamma$  опосредованно подавляет их дифференцировку. Это приводит к снижению секреции инсулина и нарушениям углеводного обмена различной степени выраженности [7, 23, 24, 26].

Печёночная инсулинорезистентность считается характерным признаком СД 3с типа. Она продемонстрирована при панкреатогенном СД, возникшем не только вследствие хронического панкреатита, но и на фоне муковисцидоза, резекции и рака поджелудочной железы. В норме панкреатический полипептид, секретлируемый островковыми РР-клетками в ответ на приём пищи, потенцирует эффекты инсулина на печёночный метаболизм глюкозы путём регуляции экспрессии инсулиновых рецепторов и степени их сродства к инсулину. Дефицит панкреатического полипептида вследствие поражения РР-клеток уже в дебюте СД 3с типа приводит к стойкому печёночному глюконеогенезу и гликогенолизу, вносящих свой вклад в развитие хронической гипергликемии.

Инкретины являются пептидными гормонами, которые быстро вырабатываются в кишечнике в ответ на приём пищи и являются важными стимуляторами секреции инсулина в постпрандиальный период (так называемая энтероинсулярная ось). Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы и, как следствие, нарушение гидролиза жиров могут привести к потере инкретинового ответа, нарушению высвобождения инсулина и дисгликемии [6, 7, 9].

Генетическая ассоциация СД 3с типа одновременно связана с генетической предрасположенностью к хроническому панкреатиту и раку поджелудочной железы. Для объяснения патогенеза панкреатогенного СД предложена модель полигенного риска, в которой каждая отдельная генетическая мутация имеет небольшой эффект, однако их сочетание способно потенцировать риск. Кроме того, вероятность развития СД увеличивается у пациентов с общими факторами риска (семейный анамнез заболевания, возраст, пол, клинические особенности). Показано, что эти факторы риска, а также курение и употребление алкоголя могут взаимодействовать с генетическими факторами [14].

Диагноз СД, развившегося на фоне хронического панкреатита, устанавливается на основании стандартных критериев диагностики [4]:

- глюкоза крови натощак ( $\geq 8$  ч без еды)  $\geq 7$  ммоль/л;
- глюкоза крови через 2 часа после нагрузочного теста (прием 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде)  $\geq 11,1$  ммоль/л;
- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ;
- у больного с классическими симптомами гипергликемии глюкоза в случайном анализе крови  $\geq 11,1$  ммоль/л.

Важно, что если нет явной гипергликемии, то для первых 3-х тестов требуется подтверждение при повторном исследовании.

### *Основные принципы лечения сахарного диабета 3с типа*

Комплексное лечение панкреатогенного СД предполагает медикаментозную терапию хронического панкреатита и подбор сахароснижающих средств, способных обеспечить адекватный гликемический контроль [3, 6, 7].

С целью предотвращения прогрессирования хронического панкреатита традиционно рекомендовано устранение его главных факторов риска: алкоголя и табакокурения. Следует помнить, что при СД алкоголь сам по себе может быть причиной гипогликемических состояний, так как он резко подавляет печёночный глюконеогенез. Хотя повышение количества употребляемого алкоголя увеличивает риск хронического панкреатита в геометрической прогрессии, умеренное его потребление (не более двух доз в день) снижает вероятность острого рецидивирующего и хронического панкреатита. 1 доза составляет примерно 45 мл крепких алкогольных напитков, или 150 мл сухого вина, или 100 мл креплёного вина, или 350 мл пива. Предполагается, что в реализации алкоголь-зависимого повреждения поджелудочной железы ключевую роль играют курение и генетическая предрасположенность. Таким образом, в плане возникновения и прогрессирования хронического панкреатита табакокурение может оказаться более значимым фактором риска, чем собственно алкоголь (по крайней мере, при умеренном употреблении последнего) [6, 12].

Экзокринная дисфункция поджелудочной железы, приводящая к мальабсорбции и другим метаболическим нарушениям, при СД 3с типа на фоне хронического панкреатита является закономерной и ожидаемой, и присутствует у большинства пациентов. Коррекция внешнесекреторной панкреатической недостаточности нужна не только для поддержания адекватного нутритивного статуса пациента и купирования клинических проявлений мальдигестии (при их наличии), но и для улучшения гликемического контроля. Заместительная терапия панкреатическими ферментами повышает сниженную постпрандиальную инкретиновую секрецию, а также улучшает ответ на инсулин. Такая заместительная терапия требует назначения адекватных доз ферментных препаратов с каждым приёмом пищи и постоянного контроля их терапевтической эффективности. Следует помнить, что у большинства пациентов с панкреатогенным

СД явления мальдигестии и мальабсорбции носят латентный характер. В связи с этим ориентиром для начала заместительного лечения может служить определение содержания фекальной эластазы-1. Её уровень ниже 200 мкг/г свидетельствует об экзокринной панкреатической недостаточности. Однако адекватная заместительная ферментная терапия, улучшая кишечное всасывание нутриентов, может способствовать возникновению гипергликемии и кетоацидоза у больных, получающих инсулинотерапию. В связи с этим может потребоваться снижение доз инсулина [2, 6, 12].

Выбор сахароснижающей терапии при СД 3с типа является серьёзной проблемой. В связи с отсутствием общепринятых рекомендаций он, как правило, носит эмпирический характер. Основной целью терапии панкреатогенного СД, как и других типов диабета, является достижение уровня  $HbA_{1c} < 7\%$ . Однако в связи с лабильным течением и более высокой частотой гипогликемических состояний при этом типе СД обсуждается целесообразность поддержания чуть более высокого целевого уровня гликемии [8, 14].

С учётом дефицита инсулина как одного из ведущих патогенетических механизмов СД 3с типа инсулинотерапия до недавнего времени рассматривалась в качестве обязательного компонента гипогликемической терапии у всех больных с панкреатогенным СД. Однако современная парадигма предполагает индивидуальный подход, оценивающий степень выраженности нарушений углеводного обмена у конкретного пациента. При нетяжёлой гипергликемии ( $HbA_{1c} < 8\%$ ) препаратом выбора может быть метформин. Он способен уменьшить количество инсулина, ежедневно необходимого для снижения уровня гликемии. Известно, что наличие хронического панкреатита увеличивает риск рака поджелудочной железы в 9 раз, СД – в 7 раз, а сочетание хронического панкреатита с диабетом – в 33 раза. В связи с этим особый интерес представляет способность метформина снижать этот риск, а также повышать выживаемость у лиц с СД и неметастатическим раком поджелудочной железы. Одним из побочных эффектов препарата (потенциально жизнеугрожающих для больных с панкреатогенным СД) является лактатацидоз, в связи с чем при злоупотреблении алкоголем и предрасположенности к метаболическому ацидозу метформин противопоказан. Традиционные побочные эффекты препарата в виде тошноты, рвоты и диареи обычно возникают при длительном его приеме. Бу-

дучи дозозависимыми, они требуют соответствующей корректировки (титрования) дозы. При отсутствии противопоказаний и приемлемой переносимости метформин может быть стартовым препаратом сахароснижающей терапии при СД 3с типа [4, 7].

При недостаточном гликемическом контроле СД 3с типа на фоне монотерапии метформином к нему можно добавлять другие пероральные сахароснижающие средства, однако их выбор может представлять сложности. Так, побочные эффекты тиазолидиндионов (прежде всего, остеопороз, а также отёки и застойная сердечная недостаточность) делают их использование при панкреатогенном СД нерациональным из-за высокого риска перелома костей. Препараты сульфонилмочевины могут использоваться для достижения гликемического контроля при раннем СД 3с типа, но они, стимулируя секрецию инсулина, повышают риск гипогликемии. С учётом характерного для лиц с хроническим панкреатитом нерегулярного приёма пищи предпочтительны препараты короткого действия. Данные о взаимосвязи препаратов сульфонилмочевины с риском рака, в том числе и панкреатического, противоречивы [8, 9].

Целесообразность использования инкретиномиметиков (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [иДПП-4], агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [арГПП-1]) при СД 3с типа также не является бесспорной. Хотя инкретиновый путь и является привлекательной лекарственной мишенью при панкреатогенном СД, требует дальнейшего изучения возможность влияния этих препаратов на риск лекарственно-индуцированного панкреатита и рака поджелудочной железы [17].

В инсулинотерапии нуждаются лица, у которых применение пероральных сахароснижающих препаратов не позволило достичь целевых показателей углеводного обмена. Инсулинотерапия вне зависимости от давности СД однозначно целесообразна у больных с уровнем сахара крови натощак более 10 ммоль/л и  $HbA_{1c}$  более 8,5%, особенно в сочетании с низкой массой тела и глюкозурией, что свидетельствует о тяжёлом (декомпенсированном) течении СД 3с типа. Инсулинотерапия при панкреатогенном СД может быть временной (при эпизодах острого панкреатита, когда пероральные сахароснижающие средства неэффективны и/или потенциально опасны; при острых заболеваниях/состояниях; при тяжёлой недостаточности питания, когда важны анаболические эффекты инсу-

лина) или постоянной; комбинируемой с пероральными препаратами или в виде монотерапии [23].

Для мотивированных и обученных больных с тяжёлым течением СД 3с типа рекомендуется подсчёт углеводов для «гибкого» приёма пищи, 6-10-кратный самоконтроль уровня глюкозы крови в течение дня (рис. 1) и/или помповая инсулинотерапия [9].



**Рис.1.** Режим самоконтроля глюкозы крови, рекомендованный пациентам с СД 3с типа (адаптировано из Bhattamisra S.K. и соавт., 2019)

Авторы настоящей статьи имеют данные собственных наблюдений пациентов с панкреатогенным СД. На базе Дорожной клинической больницы станции Донецк и Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) в течение 16 месяцев проспективно оценивалось состояние больных с СД вследствие деструктивных форм панкреатита (всего 74 пациента, группу контроля составили 67 человек). Лица с СД, имевшие в анамнезе деструктивные формы панкреатита (чаще алкогольного генеза) в сравнении с больными с СД 2 типа характеризовались более низкими средними

значениями индекса массы тела и меньшей давностью диабета, но у них выше были значения гликемии и  $HbA_{1c}$ . При панкреатогенном СД чаще выявлялись ультразвуковые признаки структурных нарушений поджелудочной железы, реже – микро- и макрососудистые осложнения диабета. Использование у мотивированных лиц с панкреатогенным СД и умеренными уровнями гипергликемии ( $HbA_{1c}=7-8\%$ ) в качестве сахароснижающих средств метформина и представителя иНГЛТ-2 дапаглифлозина удовлетворительно переносилось и обеспечивало адекватный контроль гликемии.

Таким образом, из-за отсутствия адекватных исследований эффективности и безопасности большинства противодиабетических препаратов (исключая метформин и инсулин) их использование при СД 3с типа возможно только при строгом мониторинговании побочных эффектов, которые являются основной проблемой в оптимизации гипогликемической терапии у данной категории пациентов.

#### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас Регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Регистр сахарного диабета. 2019, с. 5. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Atlas of the Register of Diabetes Mellitus of the Russian Federation. Status 2018 Federal State Budgetary Institution National Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation, Register of Diabetes Mellitus. 2019, p. 5. (In Russ.)].
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24 (4): 70-97. [Ivashkin VT, Maev IV, Ohlobystin AV et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014; 24 (4): 70-97. (In Russ.)].
3. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк, 2022, 640 с. [Ignatenko GA, Bagriy AJe, Oprishhenko AA et al. Diabetes mellitus: a guide for physicians. Donetsk, 2022, 640 p. (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых. МКБ10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8, E11.9». Год утверждения (частота пересмотра): 2019. ID 290. URL. Профессиональные ассоциации: общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. [Clinical guide-

lines "Type 2 diabetes mellitus in adults. ICD 10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8, E11.9". Year of approval (frequency of revision): 2019. ID 290. URL. Professional associations: public organization "Russian Association of Endocrinologists". Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of Russia (In Russ.).

5. Ломакина Е.Ю., Таратина О.В., Белоусова Е.А. Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (6): 525-534. [Lomakina EYu, Taratina OV, Belousova EA et al. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature. Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47 (6): 525-534. (In Russ.)].

6. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А. и др. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. Терапевтический архив. 2018; 90 (8): 81-85. [Маев ИВ, Бидеева ТВ, Кучерявый ЮА et al. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis from the standpoint of modern clinical guidelines. Therapeutic archive. 2018; 90 (8): 81-85. (In Russ.)].

7. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В. и др. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (15): 92-100. [Tarasova ZhS, Bordin DS, Kilejnikov DV et al. Pancreatogenic diabetes mellitus: the view of an endocrinologist and gastroenterologist. Effective pharmacotherapy. 2020; 16 (15): 92-100. (In Russ.)]. doi 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100.

8. Andersen DK, Korc M, Petersen GM et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes*. 2017; 66 (5): 1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477

9. Bhattamisra SK, Siang TC, Rong CY et al. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas – An Update. *Curr Diabetes Rev*. 2019; 15 (5): 382-394. doi: 10.2174/1573399815666190115145702

10. Das SL, Singh PP, Phillips AR et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014; 63 (5): 818-831. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305062

11. Du YT, Rayner CK, Jones KL et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care*. 2018; 41 (3): 627-37. doi: 10.2337/dc17-1536

12. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L et al. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr*. 2017; 71 (1): 3-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.127

13. Gál E, Dolensšek J, Stožer A et al. Mechanisms of Post-Pancreatitis Diabetes Mellitus and Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Review of Preclinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 715043. doi: 10.3389/fendo.2021.715043

14. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic)

diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 1 (3): 226-237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6

15. Hart PA, Bradley D, Conwell DL et al. Diabetes following acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6 (8): 668-675. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00019-4

16. Jimenez-Luna C, Martin-Blazquez A, Dieguez-Castillo C et al. Novel Biomarkers to Distinguish between Type 3c and Type 2 Diabetes Mellitus by Untargeted Metabolomics. *Metabolites.* 2020; 10 (11): 423. doi: 10.3390/metabo10110423

17. Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D et al. Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Abnormal Glucose Tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (9): 2617-2634. doi: 10.1210/clinem/dgab365

18. Lu J, Guo M, Wang H et al. Association between Pancreatic Atrophy and Loss of Insulin Secretory Capacity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* 2019; 6371231. doi: 10.1155/2019/6371231

19. Malka D, Hammel P, Sauvanet A et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000; 119 (5): 1324-1332. doi: 10.1053/gast.2000.19286

20. Petrov MS, Basina M. Diagnosis of endocrine disease: diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas. *Eur. J. Endocrinol.* 2021; 184 (4): R151-R163. doi: 10.1530/EJE-20-0974

21. Ramalho GX, Dytz MG. Diabetes of the Exocrine Pancreas Related to Hereditary Pancreatitis, an Update. *Curr Diab Rep.* 2020; 20 (6): 16. doi: 10.1007/s11892-020-01299-8. PMID: 32221727

22. Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J. Intern. Med.* 2021; 36 (1): 15-24. doi: 10.3904/kjim.2020.505

23. Rickels MR, Norris AW, Hull RL. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction. *Diabetologia.* 2020; 63 (10): 2030-2039. doi: 10.1007/s00125-020-05210-8

24. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2017; 40 (11): 1486-1493. doi: 10.2337/dc17-0542

25. Wu L, Nahm CB, Jamieson NB et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2020; 92 (5): 396-406. doi: 10.1111/cen.14168

26. Wynne K, Devereaux B, Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34 (2): 346-354. doi: 10.1111/jgh.14451

**Багрий А.Э., Могилевская К.Э., Пылаева Е.А., Никулин И.Ю.** *Сахарный диабет, обусловленный заболеваниями поджелудочной железы: патогенез, диагностика, лечение.*

Тесная связь эндо- и экзокринной частей поджелудочной железы обуславливает достаточно высокую распространенность панкреатогенного сахарного диабета (обозначается как сахарный диабет 3с типа, составляет от 1% до 9-10% от общего количества случаев диабета). В статье описаны критерии диагностики данного типа диабета, главные его отличия от сахарного диабета 1 и 2 типов. Также дана характеристика поражений эндокринной части поджелудочной железы, развивающихся на фоне острого и хронического панкреатитов. Обсуждаются принципы лечения панкреатогенного диабета, где важнейшую роль играют отказ от курения и употребления алкоголя, заместительная ферментная терапия, применение инсулина, возможно – метформина и других сахароснижающих средств при строгом контроле уровней гликемии. Авторами предоставлены собственные данные наблюдения за пациентами с сахарным диабетом 3с типа.

**Ключевые слова:** панкреатогенный сахарный диабет, поджелудочная железа, гипогликемические препараты, метформин, инсулин.

#### Summary

**Bagriy A.E., Mogilevskaya K.E., Pylaeva E.A., Nikulin I.Yu.** *Diabetes mellitus caused by diseases of the pancreas: pathogenesis, diagnosis, treatment.*

The close relationship between the endo- and exocrine parts of the pancreas causes a rather high prevalence of pancreatogenic diabetes mellitus (denoted as type 3c diabetes mellitus, ranging from 1% to 9-10% of the total number of cases of diabetes). The article describes the criteria for diagnosing this type of diabetes, its main differences from type 1 and type 2 diabetes. Also, the characteristics of lesions of the endocrine part of the pancreas, developing against the background of acute and chronic pancreatitis, are given. The principles of treatment of pancreatogenic diabetes are discussed, where the most important role is played by smoking cessation and alcohol consumption, enzyme replacement therapy, the use of insulin, possibly metformin and other hypoglycemic drugs with strict control of glycemic levels. The authors provided their own observational data on patients with type 3c diabetes mellitus.

**Key words:** pancreatogenic diabetes mellitus, pancreas, hypoglycemic drugs, metformin, insulin.

*Рецензент: д.мед.н., доцент С.В. Ярцева*

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ИНФЕКЦИЯ COVID-19**

**А.Э. Багрий, О.А. Приколота, К.Э. Могилевская**  
*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького»*

Пандемия COVID-19, распространившись на все континенты Земного шара, продолжается уже более 2 лет. За прошедшее время общее количество случаев этой инфекции в мире составило более 250 миллионов (еженедельно – около 3 миллионов новых случаев), а общее количество связанных с ней смертей приблизилось к 5 миллионам (еженедельно – 50-60 тысяч) [1, 2]. Многие страны Западной и Восточной Европы (включая Российскую Федерацию и Украину), Америки и Азии демонстрируют характерные волнообразные периоды повышения и снижения заболеваемости и смертности, оказывающие значительное воздействие на все сферы общественной деятельности и личность каждого из нас [3]. Поражают масштаб угрозы, быстрая изменчивость ситуации и ее плохая предсказуемость. Дополнительно усугубляет проблему появление и стремительное распространение различных вариантов вируса (от альфа до дельта, и далее к ламбда и мию), что свидетельствует о его способности к быстрому развитию и прогрессированию.

Твердо установлена ассоциация сахарного диабета (СД) с повышением риска различных инфекционных заболеваний [4, 5]. В целом ряде работ продемонстрирована «J»-образная связь между уровнями гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и риском тяжелого течения инфекций, в т.ч. респираторного тракта. Подобное повышение риска, связанное с диабетом, ранее было отмечено для вирусов SARS (severe acute respiratory syndrome), MERS (Middle East respiratory syndrome), гриппа H1N1 [1, 4, 5, 6].

СД (как 1, так и 2 типа) считается одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19 и смерти от этой инфекции. Если в целом частота диабета среди больных с COVID-19 близка к таковой в общей популяции (8-10%), то среди лиц с ее тяжелым течением она достигает 35% [1, 7, 8, 9]. Госпитализированные в стационар больные с COVID-19 и СД в сравнении с такими же лицами с COVID-19, но

без диабета, обычно имеют более тяжелое течение пневмоний, высокие уровни лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, выраженные лейкоцитоз и лимфопению и, что особенно важно, существенно более высокую смертность [9]. Риск летального исхода инфекции COVID-19 у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза, а у лиц с СД 1 типа – в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции. Значительную роль в этом отводят присущим диабету сопутствующим нарушениям – артериальной гипертензии и ожирению (провоспалительные эффекты, усиление гиповентиляции), а также осложнениям – микро- и макрососудистым [9, 10].

СД и COVID-19 взаимно утяжеляют течение друг друга (рис. 1). Люди с СД и ожирением не только более склонны к развитию тяжелых форм COVID-19, но у них также чаще развивается постковидный синдром, кроме того, вакцинация у них более часто оказывается недостаточно эффективной, чем у лиц без диабета [8, 11].



Рис. 1. Взаимоотношение двух пандемий: СД и COVID-19 (адаптировано из Steenblock Ch et al., 2021)

На рис. 2 схематично представлены механизмы, определяющие более тяжелое течение инфекции COVID-19 у лиц с СД.

$\beta$ -клетки поджелудочной железы являются одной из мишеней для вируса SARS-CoV-2, что представляется важным фактором как ухудшения контроля гликемии у лиц с уже имеющимся диабетом в

ходе развития COVID-19, так и формирования СД *de novo* в ходе этой инфекции. С другой стороны, наличие СД ассоциировано с целым рядом нарушений, включая центральное ожирение (и сопровождающее его хроническое воспаление), гиперкоагуляцию, сердечно-сосудистые заболевания, поражение почек, повышенный риск развития диабетического кетоацидоза и гиперосмолярного гипергликемического состояния. В совокупности все это может усугублять течение как респираторных, так и тромбоэмболических и системных проявлений COVID-19, и в результате ухудшать прогноз [12, 13].



Рис. 2. Патофизиологические связи СД и инфекции COVID-19. ДКА – диабетический кетоацидоз; ГГС – гиперосмолярное гипергликемическое состояние; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Механизмы развития гипергликемии и СД в связи с инфекцией COVID-19 многообразны (рис. 3). Среди них – прямые повреждающие эффекты вируса SARS-CoV-2 на β-клетки поджелудочной железы, стрессовая гипергликемия, глюкокортикоид-индуцированный СД, а также демаскирование ранее недиагностированного диабета. С учетом представленной многофакторности патогенетических механизмов установить, насколько важен вклад повреждающего действия вируса на β-клетки в развитии СД *de novo*, в настоящее время пока затруднительно [9, 14, 15].



Рис. 3. Механизмы развития гипергликемии и СД *de novo* при COVID-19.

Значимая гипергликемия у лиц, находящихся на стационарном лечении по поводу различных тяжелых состояний, обычно считается одним из маркеров степени их тяжести и критерием неблагоприятного прогноза. У части из этих лиц гипергликемия является транзиторной, у других диагностируется СД (1 или 2 типа). Феномен развития гипергликемии и СД на фоне острых инфекционных и неинфекционных заболеваний достаточно широко известен; среди его механизмов указывают на «стрессовую гипергликемию», а также на проявление под действием этих заболеваний имевшейся ранее предрасположенности к диабету (дисгликемия, субклинический СД) [14].

#### *Развитие гипергликемии и СД на фоне COVID-19 de novo*

Развитие гипергликемии и СД на фоне COVID-19 – частое явление. Показано, что среди госпитализированных в стационары пожилых лиц с этой инфекцией, ранее не имевших диабета, его развитие в ходе лечения отмечается в 14-21% случаев, а еще в 28% наблюдений выявляются различные варианты дисгликемии (пограничные уровни гликемии натощак – 5,6-6,9 ммоль/л или уровни  $HbA_{1c}$  в пределах 5,7-6,4%) [5, 7, 16]. Значительно возрастает в ходе инфекции и вероятность развития СД 1 типа (как у молодых взрослых, так и у подростков и детей), причем его течение в таком дебюте весьма агрессивное (с нередким манифестированием кли-

никой диабетического кетоацидоза, в т.ч. тяжелого). Количество диагностированных в 2020-2021 гг. случаев СД 1 типа в Лондоне оказалось на 80% выше, чем за аналогичные периоды прошлых лет, что в числе прочего связывают с пандемией (у значительной части этих лиц присутствовала инфекция COVID-19) [8, 17]. Формирование гипергликемии и СД *de novo* на фоне инфекции COVID-19 сопровождается ухудшением прогноза с повышением риска неблагоприятного исхода в 1,8-2,4 раза [15, 17].

Авторы располагают собственными данными анализа частоты гипергликемии и СД у лиц с инфекцией COVID-19 разной степени тяжести. На базе ЦГКБ №1 г. Донецка и Дорожной клинической больницы станции Донецк в течение 18 месяцев оценивалось состояние углеводного обмена у пациентов с пневмонией COVID-19: всего 587 пациентов, среди них 271 мужчина и 316 женщин, средний возраст  $58,4 \pm 7,6$  лет. Среди больных с тяжелым течением этой инфекции, госпитализированных в реанимационные отделения и требовавших респираторной поддержки, доля лиц с гипергликемией составила 38%, при этом у 27% имел место СД. Частота как гипергликемии в целом (10,5%), так и диабета (5,3%) оказалась значительно ниже в группе лиц со среднетяжелым течением COVID-19, находившихся на лечении в терапевтических отделениях. При анализе данных наблюдения за больными после выписки отмечено, что среди пациентов, у которых в период пребывания в стационаре впервые была выявлена гипергликемия, она сохранялась через 3 месяца в 66% случаев и через 6 месяцев – в 54,6% случаев.

#### **Глюкокортикоид-индуцированный диабет**

Достаточно широко в лечении COVID-19 используются глюкокортикоиды, преимущественно в ситуациях с тяжелым течением заболевания, в том числе у больных, находящихся на респираторной поддержке. Эти препараты могут усиливать гипергликемию у лиц с уже имевшимся диабетом, демаскировать ранее недиагностированный СД, а также способствовать развитию собственно глюкокортикоид-индуцированного диабета. Среди пациентов с СД в целом глюкокортикоид-индуцированный диабет составляет около 2% случаев, хотя сейчас высказывается предположение о более высокой доле этого состояния в общей структуре СД. Риск развития СД у больных, длительно получающих глюкокортикоиды, считается в 1,4-2,3 раза более высоким, чем у лиц, не получающих такого лечения [8, 14, 18].

Факторами риска развития глюкокортикоид-индуцированного СД являются использование более высоких дозировок глюкокортикоидов (преднизолон >20 мг/сут внутрь или дексаметазон >4 мг/сут внутрь), длительный их прием (>3-6 мес.), возраст, наличие СД в семейном анамнезе, данные о ранее перенесенном гестационном диабете или глюкокортикоид-индуцированной гипергликемии, исходные уровни  $HbA_{1c} \geq 6\%$  [18].

Среди механизмов развития глюкокортикоид-индуцированного диабета выделяют:

- повышение инсулинорезистентности и увеличение массы тела;
- усиление глюконеогенеза в печени;
- возможно – косвенные повреждающие эффекты на  $\beta$ -клетки (пока не доказаны);
- снижение высвобождения инсулина;
- повышение образования свободных жирных кислот.

#### *Подходы к лечению пациентов с СД и COVID-19*

Больные с СД – один из наиболее уязвимых контингентов населения во время этой пандемии. Для снижения риска развития инфекции COVID-19, а также для обеспечения адекватного контроля за факторами сердечно-сосудистого риска и имеющимися микро- и макрососудистыми осложнениями диабета рекомендуется выполнение ряда общих рекомендаций (рис. 4) [2, 19].

Ранее использовавшиеся больным сахароснижающие и гипотензивные препараты обычно следует продолжать [19, 20, 21].

Данные о благоприятных эффектах при COVID-19 ряда препаратов нуждаются в более тщательном изучении и подтверждении, а установление их влияния на прогноз при сочетании СД с COVID-19 требует проведения соответствующих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Ниже перечислены данные о возможностях применения разных классов гипогликемических и вазопротекторных препаратов во время инфекции COVID-19.

Метформин в экспериментальных исследованиях показал ряд потенциальных благоприятных эффектов при COVID-19. Считается достаточно безопасным у амбулаторных больных с нетяжелым течением этой инфекции. В связи с риском дегидратации и лактацидоза у госпитализированных лиц с COVID-19 его следует применять с осторожностью, а у больных, пребывающих в реанимационных отделениях – не использовать (заменять на инсу-

лин). При приеме требуется регулярный контроль уровней креатинина крови [22, 23].

<b>Рекомендовать больным с СД ограничить социальные контакты для снижения риска инфекции</b>
<b>Рекомендовать прививаться в первую очередь !</b>
<b>Несмотря на дистанционный характер работы и учебы, и на карантин, поощрять придерживаться здорового образа жизни, без гиподинамии</b>
<b>Советовать установить индивидуализированные цели для самоконтроля (частота оценки гликемии, массы тела, окружности талии, АД, количество шагов в день), стараться устойчиво их придерживаться</b>
<b>Наладить дистанционное общение с врачом (телефон, смартфон, компьютер), с передачей врачу данных контроля температуры тела, АД и др.</b>
<b>Интенсифицировать наблюдение за стопами: крайне важно в условиях ограничений для полноценной и доступной медицинской помощи !</b>
<b>Следить за факторами сердечно-сосудистого риска и АД</b>
<b>Поощрять продолжение приема статинов, ингибиторов АПФ или сартанов</b>
<b>У лиц с ДНП: самоконтроль отеков, массы тела, протеинурии (тест-полоски)</b>
<b>Интенсифицировать контроль уровней гликемии (например, самоконтроль не реже 5 раз в сутки при СД 1 типа или 2-3 раз в сутки при СД 2 типа, непрерывное мониторирование гликемии) – для своевременного выявления декомпенсации</b>
<b>Тщательно избегать гипогликемии 2 степени (2,2-3,0 ммоль/л) и 3 степени (1,7-2,2 ммоль/л)</b>
<b>Целевые уровни:</b>
<b>• глюкоза плазмы натощак – 4,0-8,0 ммоль/л</b>
<b>• глюкоза натощак в отделениях интенсивной терапии – 6,7-11,1 ммоль/л</b>
<b>• HbA1C &lt;7%</b>

Рис. 4. Общие рекомендации для лиц с СД при пандемии COVID-19 (адаптировано из Steenblock Ch et al., 2021)

Препараты сульфонилмочевины при сочетании СД и COVID-19 изучены меньше других препаратов. В связи с риском развития гипогликемии даже при нетяжелом течении COVID-19 рекомендуют соблюдать особую осторожность. При среднетяжелом и тяжелом течении этой инфекции прием препаратов сульфонилмочевины считают нежелательным [3, 21].

Данные о применении тиазолидиндионов при COVID-19 также весьма ограничены. Хотя потенциально могут оказывать органопротекторные эффекты, их осторожное применение ограничивают лицами с нетяжелым течением COVID-19; они не используются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания [3, 21].

В ряде экспериментальных и эпидемиологических исследований ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) продемонстрировали потенциальные позитивные биологические эффекты при инфекции COVID-19, хотя благоприятное влияние на прогноз не доказано.

Препараты этого класса хорошо переносятся даже при тяжелом течении COVID-19. Ввиду этого их использование можно продолжать при COVID-19 различной степени тяжести [16, 21, 24, 25, 26].

Также показаны благоприятные биологические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) при COVID-19. Лишь для этого класса сахароснижающих препаратов имеется пока единственное РКИ (DARE-19), в котором они изучались у лиц с COVID-19. Исследование включало 1250 больных, госпитализированных с этой инфекцией (исключались лица в критическом состоянии, с выраженным респираторным дистрессом), средний возраст которых составлял 61 год, и которые имели  $\geq 1$  фактора кардиометаболического риска, при этом СД наблюдался у 51%, артериальная гипертензия – у 85%. Рандомизация проводилась на прием дапаглифлозина 10 мг/сут или плацебо. По результатам исследования не было отмечено снижения риска развития респираторной, сердечно-сосудистой или почечной дисфункции и смертности на фоне дапаглифлозина, однако подтверждена его удовлетворительная переносимость. Данные DARE-19 позволяют достаточно уверенно использовать препараты иНГЛТ-2 при нетяжелом течении COVID-19, а у лиц с его средней тяжестью – с осторожностью. Из-за риска дегидратации, диабетического кетоацидоза и острого повреждения почек при тяжелом течении заболевания их не назначают [13, 21, 27].

В эпидемиологических исследованиях эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) на смертность при сочетании СД и COVID-19 оказывались нейтральными. При тяжелом течении COVID-19 их применение могут ограничивать снижение аппетита и желудочно-кишечные побочные эффекты. В то же время, могут быть благоприятны потенциальные противовоспалительные эффекты [21].

Препараты инсулина – ведущий класс сахароснижающих препаратов при тяжелом течении COVID-19 (внутривенное применение) для обеспечения адекватного контроля гликемии и снижения риска ацидоза. Во многих случаях потребность в инсулине может быть очень высокой, отражая негативное влияние «гипервоспаления» на инсулинорезистентность. Препараты инсулина также обладают противовоспалительными эффектами (снижая оксидативный и воспалительный стресс). Многие из больных, получавших ранее пероральные сахароснижающие препараты, в острой фазе

COVID-19 будут нуждаться в переводе на инсулин, подкожное введение которого затем нужно будет продолжать и после перехода на амбулаторный режим лечения. Важными задачами являются адекватный подбор дозы инсулина, уменьшение риска развития гипогликемии, возможный возврат приема пероральных сахароснижающих средств [20, 21, 22, 28].

На рис. 5 показаны принципы выбора различных классов сахароснижающих препаратов для лиц с СД в зависимости от наличия у них COVID-19 и степени его тяжести.

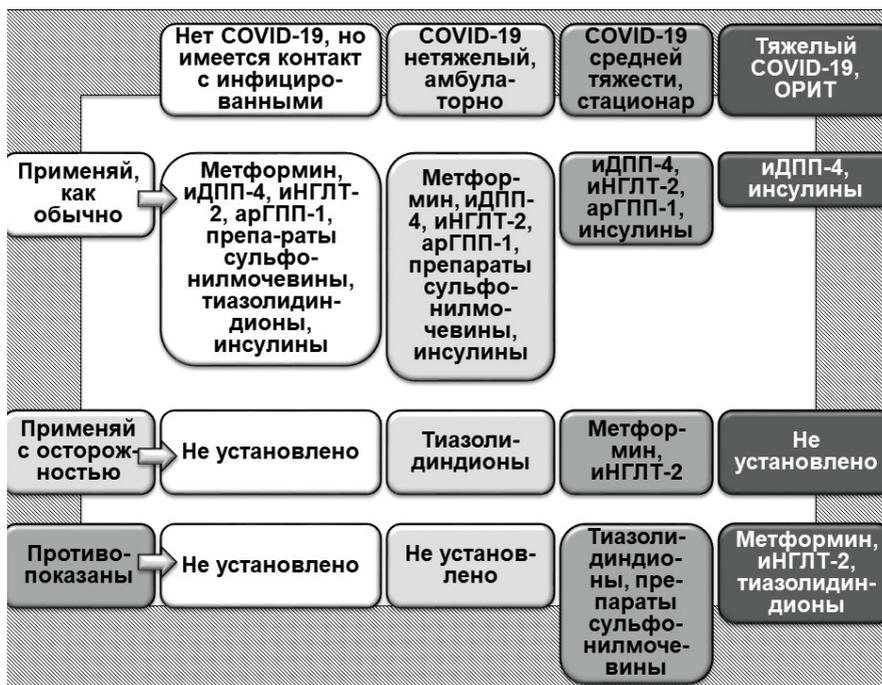


Рис. 5. Рекомендации по выбору сахароснижающих препаратов у лиц с СД и COVID-19 (адаптировано из Steenblock Ch et al., 2021)

**Примечание:** ОРИТ - отделения реанимации и интенсивной терапии

С учетом данных о том, что вазопротекторный компонент ренин-ангиотензиновой системы – ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ) – является основным рецептором для фиксации вируса SARS-CoV-2 на клетках человека, имелись опасения, что воздействие на эту систему ингибиторами АПФ или сартанами может повысить

восприимчивость к инфекции COVID-19, однако существовали и надежды на другой, позитивный результат этого взаимодействия. Масштабные эпидемиологические данные ни одну из этих теорий не поддерживают. Ингибиторы АПФ и сартаны, по современным представлениям, больным с СД при наличии инфекции COVID-19 следует продолжать использовать, что мотивируется наличием у них многообразных органопротекторных эффектов и доказанного благоприятного влияния на прогноз. На фоне их применения требуется регулярный контроль состояния функции почек [29, 30].

Еще одним важным органопротекторным классом лекарственных средств у больных с СД являются статины. Лицам с СД и COVID-19 их прием также рекомендуют продолжать с учетом наличия у них противовоспалительных эффектов (обсуждают потенциальные благоприятные эффекты при цитокиновом шторме), широкой органопротекции, способности снижать сердечно-сосудистый риск. Принимая во внимание достаточно высокую распространенность повышения уровней печеночных ферментов у пациентов с тяжелым течением COVID-19, использование статинов требует регулярного контроля этих показателей и соблюдения стандартных мер печеночной безопасности. Также необходим и контроль функции почек [31, 32].

Таким образом, существует необходимость в дополнительном изучении влияния различных режимов приема сахароснижающих препаратов (в частности, метформина и ингибиторов дипептидилпептидазы-4), препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, сартаны), и гиполипидемических средств (статины) на течение и прогноз сахарного диабета (прежде всего 2 типа) в сочетании с инфекцией COVID-19, что обосновывает продолжение научного поиска в этой области.

#### Литература

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395: 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Лекции по внутренним болезням в период пандемии COVID-19: учебное пособие. Донецк, 2021, 468 с. [Ignatenko G.A., Bagrij A.Je., Oprishhenko A.A. et al. Lectures on Internal Medicine during the COVID-19 Pandemic: A Study Guide. Donetsk, 2021, 468 p. (In Russ.).]
3. Steenblock Ch, Schwarz PEH, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (11): 786-798. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8)

4. Yang J., Zheng Ya., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91-95. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017
5. Bassendine M.F., Bridge S.H., McCaughan G.W. et al. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes.* 2020; 12 (9): 649-658. doi.org/10.1111/1753-0407.13052
6. Ji Y., Ma Z., Peppelenbosch M.P. et al. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Global Health.* 2020; 8: e480. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30068-1
7. Coppelli A., Giannarelli R., Aragona M. et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 study. *Diabetes Care.* 2020; 43 (10): 2345-2348. doi.org/10.2337/dc20-1380
8. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021; 17 (1): 11-30. doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4
9. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E. et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J. Endocrinol Investig.* 2020; 43 (6): 867-869. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
10. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: The CORONADO study. *Diabetologia.* 2020; 63 (8): 1500-1515. doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x
11. Shen Y., Fan X., Zhang L. et al. Thresholds of glycemia and the outcomes of COVID-19 complicated with diabetes: A retrospective exploratory study using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2021; 44 (4): 976-982. doi.org/10.2337/dc20-1448
12. Varghese E., Samuel S.M., Liskova A. et al. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular Mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (6): e1009634. doi: 10.1371/journal.ppat.1009634
13. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (6): 546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
14. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк, 2022, 640 с. Ignatenko G.A., Bagrij A.Je., Oprishhenko A.A. et al. *Diabetes mellitus: a guide for physicians.* Donetsk, 2022, 640 p.
15. Apicella M., Campopiano M.C., Mantuano M. et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (9): 782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
16. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R. et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: A multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care.* 2020; 43 (12): 2999-3006. doi.org/10.2337/dc20-1521

17. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27 (4): 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
18. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (8): 693-704. doi.org/10.1056/NEJMoa2021436
19. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [Feb 23, 2022]
20. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021; 38: 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
21. Qu H., Zheng Y., Wang Y. et al. The potential effects of clinical antidiabetic agents on SARS-CoV-2. *J Diabetes* 2021; 13 (3): 243-252. doi.org/10.1111/1753-0407.13135
22. Cheng X., Xin S., Chen Ya. et al. Effects of metformin, insulin on COVID-19 patients with pre-existed type 2 diabetes: A multicentric retrospective study. *Life Sciences.* 2021; 275: 119371. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119371
23. Guardado-Mendoza R., Salazar-López S.S., Álvarez-Canales M. et al. The combination of linagliptin, metformin and lifestyle modification to prevent type 2 diabetes (PRELLIM). A randomized clinical trial. *Metabolism.* 2020; 104: 154054. doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154054
24. Sanaa K. Bardaweel, Rima Hajjo, Dima A Sabbah. Sitagliptin: a potential drug for the treatment of COVID-19? *Acta Pharmaceutica.* 2021; 71 (2): 175-184. doi.org/10.2478/acph-2021-0013
25. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321 (1): 69-79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
26. Seys L.J.M, Widagdo W., Verhamme F.M. et al. DPP4, the middle east respiratory syndrome coronavirus receptor, is upregulated in lungs of smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Infect Dis.* 2018; 66 (1): 45-53. doi.org/10.1093/cid/cix741
27. Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H.M. et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (9): 586-594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7
28. Yu B., Li C., Sun Y. et al. Insulin treatment is associated with increased mortality in patients with COVID-19 and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2021; 33 (1): 65-77. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.014>
29. Lopes R.D., Macedo A.V.S., de Barros E Silva PGM et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325: 254-264. doi: 10.1001/jama.2020.25864

30. Baral R., Tsampasian V., Debski M. et al. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: e213594. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3594

31. Pawlos A., Niedzielski M., Gorzelak-Pabi's P. et al. COVID-19: Direct and Indirect Mechanisms of Statins. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 4177. <https://doi.org/10.3390/ijms22084>

32. Barkas F., Millionis H., Anastasiou G. et al. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? *Medical Hypotheses*. 2021; 146: 110452. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110452

#### Резюме

**Багрий А.Э., Приколота О.А., Могилевская К.Э.** Сахарный диабет и инфекция COVID-19.

Сахарный диабет (как 1, так и 2 типа) считается одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19 и смерти от этой инфекции. В статье авторы освещают вопрос нарушения углеводного обмена на фоне инфекции COVID-19, в частности, развитие сахарного диабета, описывают механизмы, определяющие более тяжелое течение инфекции COVID-19 у лиц с сахарным диабетом. Также авторами представлены собственные данные анализа частоты гипергликемии и сахарного диабета у лиц с инфекцией COVID-19 разной степени тяжести. Приведены сведения о возможностях применения разных классов гипогликемических (метформин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, препараты инсулина) и вазопротекторных (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / сартаны, статины) препаратов во время инфекции COVID-19.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; COVID-19; гипогликемические препараты; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; статины.

#### Summary

**Bagriy A.E., Prikolota O.A., Mogilevskaya K.E.** Diabetes mellitus and COVID-19 infection.

Diabetes mellitus (both type 1 and type 2) is considered one of the risk factors for severe COVID-19 and death from this infection. In the article, the authors highlight the issue of carbohydrate metabolism disorders against the background of COVID-19 infection, in particular, the development of diabetes mellitus, describe the mechanisms that determine the more severe course of COVID-19 infection in people with diabetes mellitus. The authors also present their own data on the analysis of the frequency of hyperglycemia and diabetes mellitus in individuals with COVID-19 infection of varying severity. Information is provided on the possibilities of using different classes of hypoglycemic (metformin, sulfonylurea drugs, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, insulin preparations) and vasoprotective (angiotensin-converting enzyme inhibitors / sartans, statins) drugs during COVID-19 infection.

**Key words:** diabetes mellitus; COVID-19; hypoglycemic drugs; angiotensin-converting enzyme inhibitors; statins.

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

**АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ БОЕВОГО СТРЕССА  
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НА ФОНЕ ОРГАНИЧЕСКОГО  
ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА****О.А. Бобык***ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет  
имени Святителя Луки»,**ГУ «Луганская республиканская клиническая психоневрологическая  
больница» ЛНР***Введение**

История крупномасштабных войн и локальных вооруженных конфликтов сопровождает всю историю человечества, принося неминуемые жертвы и искалеченные судьбы для многих миллионов людей. При этом, наряду с физическими увечьями, полученными в ходе боевых действий, особое место в их негативных последствиях занимает психическая травма, которая, нередко в течение многих лет, сопровождает как непосредственных участников боевых действий, так и мирное население [1-4]. Боевой стресс определяется воздействием комплекса патогенных факторов боевой обстановки. К боевому стрессу относится множество ситуаций, возникающих в период военного конфликта: участие в боевых действиях, смерть близких, потеря жилья, попадание в плен в качестве заложника, переезд в другую страну, расставание с родственниками, изменение образа жизни и прочие.

Боевые стрессовые расстройства включают в себя острые, относительно кратковременные и наименее специфические расстройства (так называемые реакции боевого стресса) и отсроченные, хронические, длительные и более специфические нарушения (расстройства адаптации, различные варианты посттравматических стрессовых расстройств, смешанное тревожно-депрессивное, генерализованное тревожное, психосоматические и другие психические расстройства, достигающие, порой, психотического уровня).

Наиболее сильному влиянию боевого стресса подвержены военнослужащие, принимающие непосредственное участие в боевых действиях. Согласно данным американских исследователей, среди участников вьетнамской войны уже к 1975 году число самоубийств

превышало втрое число погибших на самой войне. Множество солдат, не получивших должного лечения расстройств психики, впоследствии столкнулись с такими проблемами как алкоголизм, наркомании, социальные конфликты, тюремные заключения. Уровень разводов среди ветеранов войны составил 90%. Психические нарушения у военнослужащих многообразны и продолжительны из-за кумулированных, многократно пережитых ужасов войны, физического и психического перенапряжения, горя утрат близких и соратников, сопереживаний с ранеными. У солдат в ходе боевых действий формируется постоянная тревожная настороженность, готовность к мгновенному агрессивному отражению нападения врага. При этом снижается ощущение ценности человеческой жизни и ответственности за свою агрессивность. Отличием боевого стресса является то, что на войне человек является не только свидетелем насилия, но и его активным участником; и то, и другое служит источником травматических переживаний.

Многолетние исследования, руководимые Н.В. Тарабриной, показали, что после воздействия боевого психологического стресса участникам боевых действий приходится фактически заново воссоздавать в условиях мирной жизни структуру своего субъективного жизненного пространства, в том числе и структуру самоотношения, самооценки и смысловых ориентаций [2].

Наиболее специфичным психическим расстройством, развивающимся, по данным различных источников, у около 80% военнослужащих, является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В.Г. Василевский и Г.А. Фастовец выделяли несколько стадий развития посттравматического стрессового расстройства у участников боевых действий [2]. Первую стадию они рассматривали как острые аффективные реакции, возникающие непосредственно в боевой обстановке. После аффективного перенапряжения в бою, под взрывами снарядов наступает эмоциональное истощение с астенией и переживание опустошенности, душевного потрясения. При повторяющихся многократных острых стрессовых нагрузках и нервно-психическом истощении в повторных боях могут возникать невротические реакции, характеризующиеся тревожно-депрессивными состояниями с чувством страха за свою жизнь, дереализационными и деперсонализационными расстройствами, нарушениями сна, реакциями эйфорического типа с мно-

горечивостью, недооценкой тяжести своего состояния, обсессивно-фобической симптоматикой. Продолжительность таких состояний составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Стойкое, многосимптомное, развернутое посттравматическое стрессовое расстройство часто развивается после латентного периода, при котором у военнослужащего исчезает эмоциональное перенапряжение, некоторое время отмечается хорошее самочувствие, однако, в последующем (обычно через 3-6 месяцев), развивается типичная картина заболевания с мучительными, навязчивыми, тягостными воспоминаниями о боевых действиях, кошмарными сновидениями, флешбеками, негативными изменениями в настроении и когнитивных процессах. Еще одной стадией в патогенезе посттравматического стрессового расстройства становятся патологические изменения характера, которые в той или иной мере остаются у ветеранов в последующие годы их жизни. Данные изменения характера зависят от генетических, личностных факторов, влияний социальной среды и особенностей военной деятельности или отдельных поступков: героических или предосудительных с обыденной точки зрения.

Важным психотравмирующим фактором является длительное пребывание воинов в зоне боевых действий. Обширные исследования боевого стресса в афганской и чеченских войнах, проведенные Е. В. Снедковым показали, что на протяжении до шести месяцев пребывания в боевой обстановке у 20,3% боевого контингента повышались адаптивные способности личности, бойцы становились стойкими, «обстрелянными», «рвались» в бой; в боевых подразделениях, участвующих в боях от семи месяцев до одного года число солдат и офицеров с повысившейся адаптивностью к боевым экстремальным воздействиям уменьшилось до 5,8%, и напротив, «стойкая дезадаптация» (нарушение способности адаптироваться к опасностям и тяготам войны) была отмечена в 61,1 %. Спустя год ни у одного из военнослужащих не сохранялось повышенной адаптивности к боевому стрессу [3]. Таким образом, вероятность развития хронических последствий боевой психической травмы зависит от тяжести перенесенного стрессорного воздействия и продолжительности пребывания в условиях военных действий.

У раненых выделяют особые варианты боевых стрессовых расстройств, в развитии которых, наряду с психогенной травмой,

специфическое влияние оказывают экзогенно-органические факторы, в частности – перенесенные черепно-мозговые травмы [4]. Психическая и физическая травмы при боевом ПТСР вступают в определенные взаимодействия. Умеренная травма головного мозга может предсказать возможное развитие ПТСР, а психологический стресс, переживаемый при этом, влияет на течение травмы головного мозга [5, 6]. Отсюда следует, что ухудшение состояния возникает вследствие не только неврологического повреждения, но и психических причин (что зачастую игнорируется со стороны врачей общей клинической практики) [7]. Сочетание неврологических (органических) и психопатологических синдромов придает существенную особенность в контексте ПТСР – выраженные невротические (или поведенческие) нарушения могут заслонять клинически менее выраженную неврологическую (органическую) симптоматику, в то время как тяжелые неврологические нарушения могут маскировать постстрессовые расстройства.

Взаимоотношения ПТСР и экзогенно-органической патологии, по мнению многих авторов, объясняются концепцией «патологически измененной почвы» С.Г. Жислина [4-7]. Согласно концепции, длительные хронические соматические и инфекционные заболевания создают патологические интерцептивные импульсации, нарушающие функциональное состояние корковых клеток и элементов ретикулярной формации. Черепно-мозговая травма в зависимости от тяжести и вида приводит к разным по степени структурно-функциональным повреждениям мозга на субклеточном, клеточном, тканевом и других уровнях. Эти повреждения и являются патологической почвой, которая проявляется при возникновении неврозоподобных нарушений [8]. Почва создает измененную мозговую реактивность, которая проявляется в определенных условиях. Континуум реакция-почва является краеугольным камнем, который лежит в основе практически всех изменений жизнедеятельности организма. Существует несколько моделей формирования ПТСР при наличии экзогенно-органической патологии. Биологическая модель предполагает, что в процессе травмирования мозга имеет место повреждение нейронной сети, вовлеченной в процессы регулирования тревоги [9], обнаруживается так же уменьшение активности средней префронтальной коры в процессе переживания страха. Во многих работах [4, 10, 11] показана дисрегуляция гипоталамо-гипо-

физарно-надпочечниковой оси, нарушения в иммунной, симпатико-адреналовой медуллярной системе (снижение уровня кортизола, повышение уровня дегидроэпиандростерона, некротического опухолевого фактора, интерлейкина-6). Данные изменения, наряду с наличием психологических стрессорных факторов, приводят к развитию затяжных, хронических, резистентных к терапии ПТСР. При этом подходе большая роль отводится также сосудистому фактору и сопутствующей соматической патологии. Психологическая (когнитивная) модель исходит из того, что посттравматическое стрессовое расстройство поддерживается, когда у пострадавших при травме имеются неадекватные (ослабленные) когнитивные ресурсы для управления воспоминаниями о травме и они не способны вовлечь адаптивные когнитивные стратегии в управление травматическим опытом (например, не способны оценить дистресс как временное явление и, следовательно, наращивают тревогу) [12].

Отличительные особенности боевых травм обусловлены особенностями патогенеза минно-взрывных травм и состоянием длительного хронического стресса. Сочетание таких факторов, как травма и стресс (чего нет при других ПТСР), объясняет более выраженную и стойкую неврологическую симптоматику травм мозга боевого происхождения, несмотря на общность морфологических повреждений с травмами мирного времени.

В контексте динамики экзогено-органических расстройств патогенетическую роль играет время. Оценивая отдаленные последствия перенесенной черепно-мозговой травмы, Т.Г. Погодина отмечает, что органическая неврологическая симптоматика постепенно уменьшается, на первый план выступает сосудистая патология, которая с течением времени становится основным патогенетическим фактором, вызывающим клиническую декомпенсацию [4]. Кроме того, по мере увеличения возраста в процессе жизни возрастает количество перенесенных экзогенных воздействий, во многих случаях даже незначительных, которые усугубляют последствия перенесенной ранее травмы.

Значительной проблемой является возможность формирования хронических расстройств личности у лиц, переживших боевой стресс. В международной классификации болезней десятого пересмотра личностные изменения выделены в рубрике F62.0 – «Стойкое изменение личности после переживания катастрофы». Хронические изменения личности проявляются стойкими дезадап-

тирующими признаками, приводящими к нарушению в межличностном, социальном и профессиональном функционировании. Для диагностики данного расстройства необходимо установить наличие не наблюдающихся ранее признаков, таких как враждебное или недоверчивое отношение к миру, социальная отгороженность, ощущение опустошенности и безнадежности, хроническое чувство волнения, постоянной угрозы, отчужденность, «существование на грани». Описанные признаки должны присутствовать на протяжении как минимум двух лет. При этом изменения личности не должны быть связаны с предшествующей личностной патологией или психическим расстройством, за исключением ПТСР.

Данная патология в течение ряда лет может проходить несколько этапов своего формирования. Вначале острый боевой стресс переходит в состояние боевого посттравматического стресса, что затрудняет адаптацию к обычным условиям жизни и ведет к возникновению различных дезадаптивных форм поведения. Разрушение прежних ценностей, норм, идеалов, мировосприятия, представлений о себе, мире и своем месте в нем, способствуют выстраиванию у ветеранов боевых действий невротических защитных механизмов. Некоторыми исследователями высказывается мнение, что проявления стрессовых реакций во многом вытекают из преморбидных личностных особенностей военнослужащих [13]. Существовавшие ранее личностные особенности и расстройства могут выступать в качестве факторов риска для развития ПТСР и стойких хронических посттравматических изменений личности. Лица с пограничными расстройствами личности имеют ограниченные ресурсы для разрешения травматических событий. По данным Холодковской Е.М. и Торубарова С.В. [13], чем значительнее отрицательные установки личности, наблюдавшиеся в преморбиде, тем резче они могут выявиться при психическом заболевании. Эти исследователи предполагают, что положительные и отрицательные свойства личности до заболевания находят отражение в патологических переживаниях больного, влияя на его поведение. Положительные морально-этические установки личности в значительной степени содействуют подавлению возникающей патологической психической продукции с антисоциальной направленностью, препятствуют тенденции к её реализации. Кроме выше отмеченных психологических особенностей, линейно коррелирующих с развитием ПТСР после переживания боевого стресса, у военнослужащих

описаны также и различные варианты акцентуаций характера [14] и постепенно формирующиеся психопатические черты. Акцентуации могут быть как преморбидными особенностями личности, существовавшими до боевой травмы, так и формироваться после перенесенного боевого стресса. Особенности личности на уровне акцентуации Волошин В.М. обнаружил у более чем 90% участников боевых действий [13]. Доминировали ананкастные (23%), психастенические (21,8%), истерические (16,3%) и возбудимые (импульсивный тип) – 15,7% акцентуированные личностные черты. С меньшей частотой обнаруживались алекситимические (8,5%) и эмоционально неустойчивые (7,9%) акцентуированные личностные черты. 6,7% пациентов были отнесены к гармоничным личностям в виду отсутствия каких-либо заметных особенностей личности. Кроме описанной патологии, сама по себе травма может явиться причиной стойких изменений в характере. Это объяснение подтверждается многими исследователями, которые выявили, что лица с пограничными личностными расстройствами имеют высокую частоту травматизации в детстве. Некоторые авторы предполагают, что пограничные личностные расстройства и особенности развиваются «как реакция на жизнь с ПТСР» [14]. Например, ночные кошмары и лишение сна могут привести к раздражительности, интенсивному гневу и эмоциональной лабильности.

Некоторые клинические результаты привели к использованию термина «травматическая личность» для ветеранов Вьетнамской войны [13, 14]. Анализируя динамику посттравматического развития личности у комбатантов, было предложено динамически-ситуативное понятие «комбатантная акцентуация» [14]. Под этой акцентуацией авторы понимали совокупность приобретенных в результате непосредственного участия в боевых действиях и ранее существовавших личностных психологических особенностей, динамика которых определяется спецификой боевых и мирных условий существования, а проявление – различными вариантами взаимодействия собственно комбатантных и изначально присущих психологических черт. Иначе говоря, акцентуация, с данной точки зрения, формируется путем «наслоения» на преморбидные личностные особенности новых психологических черт, приобретенных в результате воздействия боевой психической травмы. Особенностью трансформированной личности ветерана боевых действий является парциальная дисгармония личности,

проявляющаяся преимущественно в поведенческих отклонениях. Как авторы прошлого века, описывающие ветеранов Второй мировой войны, так и современные исследователи малых, локальных войн к числу наиболее выраженных и характерных проявлений изменений личности ветеранов относят хроническую тревогу, настороженность, пугливость, ожидание угрозы, ранимость, враждебность и недоверчивость к окружающим, аффективную лабильность, реакции агрессии, проблемы в межличностных отношениях, чувство вины, экзистенциальные переживания. Типичными являются признаки негативной аффективности – апатия, пониженный интерес к ранее значимым видам деятельности, чувство отчужденности, ощущение обреченности, безнадежности и опустошенности, эмоциональной отгороженности.

**Целью** нашего исследования стало изучения влияния перенесенного боевого стресса на психику военнослужащих.

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

В исследовании приняли участие 25 военнослужащих, обратившихся в Луганскую клиническую психоневрологическую больницу ЛНР, по направлению невропатолога или врача воинской части, в возрасте от 19 до 50 лет. Исследуемые были разделены на 2 группы. Пациенты 1 группы (15 человек) находились под наблюдением невропатолога, в связи с перенесенной черепно-мозговой травмой. Ко второй группе были отнесены остальные 10 человек, не перенесшие травмы головы и находящиеся в состоянии ремиссии, после лечения у смежных специалистов по поводу гипертонической болезни, язвенной болезни желудка или патологии ЛОР-органов. Все военнослужащие принимали участие в боевых действиях на протяжении 3-3,5 месяцев. Основным методом исследования был клинико-психопатологический, включающий опрос испытуемых, анализ субъективного и объективного анамнеза. Из экспериментально-психологических методик применялись: опросник Бека для оценки депрессии; шкала Спилбергера-Ханина для оценки уровня ситуативной и личностной тревожности, Миссисипская шкала для оценки посттравматических реакций, тест МПА (мотивация потребления алкоголя), тест Личко для выявления акцентуаций характера.

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

Математическая обработка исследуемых показателей выявила по шкале Бека наличие симптомов умеренной депрессии у 20 че-

ловек (80%), тяжелой депрессии – у 5 исследуемых (20%). По шкале Спилбергера-Ханина высокие уровни ситуационной и личностной тревожности были выявлены у 23 военнослужащих (92%), у 2 исследуемых (8%) отмечались показатели умеренной ситуационной и личностной тревожности. Согласно Миссисипской шкале у 21 военнослужащего (84%) были выявлены нарушения адаптации на границе с ПТСР (107-111 баллов), у 4 военнослужащих (16%) наблюдались симптомы ПТСР. Необходимо отметить, что в нескольких научных исследованиях оговаривается, что ПТСР развивается постепенно, невротические симптомы прогрессируют до развернутой клинической картины заболевания к 4-6 месяцу. Посредством теста МПА у 3 военнослужащих (12%) был выявлен критический уровень мотивационного напряжения, возможно формирование алкогольной зависимости. Остальные 88% не употребляли алкоголь, объясняя это «возможностью нарушения концентрации внимания, что могло нести угрозу для жизни в боевой обстановке». Согласно тесту Личко у 18 человек (72%) было выявлено наличие акцентуаций характера по тревожному и психастеническому типу.

Обе группы пациентов получали психофармакотерапию (антидепрессанты, транквилизаторы, нормотимики, ноотропы) и психотерапевтическую помощь (групповые занятия с психологом 3 раза в неделю). После прохождения курса комплексного лечения в течение 1 месяца, обработка динамики исследуемых показателей пациентов выявила положительные сдвиги по большинству изучаемых параметров у пациентов обеих групп (улучшилось общее самочувствие, снизились уровни ситуационной и личностной тревожности, нормализовался сон и аппетит). Однако, у пациентов 1 группы, перенесших черепно-мозговую травму, после месяца комплексного лечения сохранялись: колебания настроения, с ухудшением в вечерние часы – у 5 человек (33%), раздражительность и когнитивные нарушения – у 12 человек (80%), навязчивые воспоминания о перенесенных событиях – у 8 человек (53%). То есть, у исследуемых, перенесших травму головы, аффективные и поведенческие симптомы сохранялись более длительный срок, присутствовали когнитивные нарушения.

### **Выводы**

Таким образом, можно сделать вывод, что военнослужащие испытывают боевой стресс высокой интенсивности, что приводит

к развитию расстройств адаптации, посттравматическому стрессовому, личностным и другим психическим и поведенческим расстройствам. Отдельного внимания требуют пациенты, перенесшие черепно-мозговые травмы, которые приводят к развитию затяжных, хронических и резистентных к терапии психических расстройств. Поэтому, одной из самых главных задач является своевременное оказание военнослужащим в полном объеме всех необходимых психофармакологических и психотерапевтических мероприятий; полноценной неврологической помощи в условиях неврологического стационара пациентам, перенесшим черепно-мозговую травму, а так же подключение к работе с военнослужащими опытных медицинских психологов и психотерапевтов.

### Литература

1. Евдокимов В. И., Рыбников В. Ю., Шамрей В. К. *Боевой стресс: наукометрический анализ отечественных публикаций (2005–2017 гг.)*. СПб. : Политехника-принт, 2018. p. 170. [Evdokimov VI, Rybnikov VYu, SHamrej VK. *Combat stress: Scientometric analysis of domestic publications (2005-2017)*. SPb.: Politekhnikaprint, 2018. p. 170. (In Russ.)]. ISBN 9785907050167

2. Кутаев-Смык Л. А. *Боевой посттравматический стресс*. Психологическая газета. <https://https://psy.su/feed/8819> (18 мая 2022). [Kitaev-Smyk LA. *Combat post-traumatic stress*. *Psichologicheskaya gazeta*. URL: <https://https://psy.su/feed/8819> (18 May 2022). (In Russ.)]

3. Кокурин А. В., Екимова В. И., Розенова М. И. *Современные подходы в оказании экстренной психологической помощи*. М.: ИП Сигитов Т.М., 2018. p. 201. [Kokurin AV, Ekimova VI, Rozenova MI. *Modern approaches in providing emergency psychological assistance*. М.: IP Sigitov T.M., 2018. p. 201. (In Russ.)]. ISBN 978-5-6040870-5-3

4. Сукиасян С. Г., Тадевосян М. Я. *Боевой стресс и органическое поражение головного мозга: вариант динамики посттравматического стрессового расстройства* Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 9: 19-27. [Sukiasyan S. G., Tadevosyan M. YA. *Combat stress and organic brain damage: a variant of the dynamics of post-traumatic stress disorder* . *ZHurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 9: 19-27. (In Russ.)]. doi.org/10.17116/jnevro202012009119

5. Meares S, Shores EA, Taylor AJ, et al. *Mild traumatic brain injury does not predict acute postconcussion syndrome*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008;79:300-306. doi.org/10.1136/jnnp.2007.126565

6. Сукиасян С. Г., Тадевосян М. Я. *Посттравматическое стрессовое расстройство: из функционального в органическое*. Психиатрия. 2011;1:59-69. [Sukiasyan S. G., Tadevosyan M. YA. *Post-traumatic stress disorder: from func-*

tional to organic. *Psihiatriya*. 2011;1:59-69. (In Russ.)] <https://www.researchgate.net/publication/344380968>

7. Hoge CW, McGurk D, Thomas JL, et al. Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(5):453-463. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072972>

8. Сукиасян С. Г., Тадевосян М. Я. Боевое посттравматическое стрессовое расстройство: от «синдрома раздраженного сердца» до «психогенно-органического расстройства». *Современные подходы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120,(8):175-182. [Sukiasyan S. G., Tadevosyan M. YA. Combat post-traumatic stress disorder: from "irritable heart syndrome" to "psychogenic organic disorder". *Modern approaches. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120,(8):175-182. (In Russ.)]. [doi.org/10.17116/jnevro2020120081175](https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081175)

9. Kennedy JE, Jaffee MS, Leskin GA, et al. Posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder-like symptoms and mild traumatic brain injury. *J. Rehabil. Res Dev.* 2007;44(7):895-920]. [doi.org/10.1682/JRRD.2006.12.0166](https://doi.org/10.1682/JRRD.2006.12.0166)

10. Gill J.M., Saligan L., Woods S., et al. PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2009;45(4):262-277. [doi.org/10.1111/j.1744-6163.2009.00229.x](https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2009.00229.x)

11. Rademaker A.R., Kleber R.J., Geuze E., et al. Personality dimensions harm avoidance and self-directedness predict the cortisol awakening response in military men. *Biol Psychol.* 2009;81(3):177-183. [doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.04.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.04.002)

12. Landre N., Poppe C.J., Davis N., et al. Cognitive functioning and post concussive symptoms in trauma patients with and without mild TBI. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21:255-273. [doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.007](https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.007)

13. Сукиасян С. Г., Тадевосян М. Я. Роль личности в развитии боевого посттравматического стрессового расстройства. *Психология*. 2013;2:258-308. [Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.YA. The role of personality in the development of combat post-traumatic stress disorder. *Psihologiya*. 2013;2:258-308. (In Russ.)]. [doi: 10.7256/2306-0425.2013.2.252](https://doi.org/10.7256/2306-0425.2013.2.252)

14. Зелянина А.Н. Динамика личностных характеристик у ветеранов с различной тяжестью военной травмы. *Психологические исследования*. 2012;1(21):3-10. [Zelyanina AN. Dynamics of personal characteristics of veterans with varying severity of military trauma. *Psikhologicheskie issledovaniya*. 2012;1(21):3-10. (In Russ.)].

#### Резюме

Бобык О. А. Актуальность проблемы боевого стресса у военнослужащих на фоне органического поражения головного мозга.

В статье освещены данные отечественных и зарубежных исследований по влиянию боевого стресса на психику военнослужащих. Описаны взаимоотно-

печения постстрессовых расстройств и экзогенно-органической патологии у лиц, перенесших черепно-мозговую травму. Выполнена оценка влияния нахождения в боевой обстановке на психику, путем обследования военнослужащих, обратившихся в Луганскую клиническую психоневрологическую больницу ЛНР, по направлению невропатолога или врача воинской части. Отдельно рассмотрена группа обследуемых, перенесших черепно-мозговую травму. Установлено, что военнослужащие испытывают боевой стресс высокой интенсивности, что приводит к развитию расстройств адаптации, посттравматическому стрессовому, личностным и другим психическим и поведенческим расстройствам. У пациентов, перенесших черепно-мозговые травмы, могут развиваться затяжные, хронические и резистентные к терапии психические расстройства. Сделаны выводы, что одной из самых главных задач является своевременное оказание военнослужащим в полном объеме всех необходимых психофармакологических и психотерапевтических мероприятий, полноценной, качественной неврологической помощи в условиях неврологического стационара пациентам, перенесшим черепно-мозговую травму, а так же подключение к работе с военнослужащими опытных медицинских психологов и психотерапевтов.

**Ключевые слова:** боевой стресс, черепно-мозговая травма, психофармакологическая и психотерапевтическая помощь.

#### Summary

**Bobuk O.A.** *The relevance of the problem of combat stress in military personnel against the background of organic brain damage.*

The article highlights the data of domestic and foreign studies on the impact of combat stress on the psyche of military personnel. The relationship between post-stress disorders and exogenous organic pathology in people who have suffered a traumatic brain injury is described. The assessment of the impact of being in a combat situation on the psyche was carried out by examining military personnel who applied to the Lugansk Clinical Neuropsychiatric Hospital of the LPR, in the direction of a neurologist or a doctor of a military unit. A group of subjects who had suffered a traumatic brain injury was considered separately. It has been established that military personnel experience high-intensity combat stress, which leads to the development of adaptation disorders, post-traumatic stress, personal and other mental and behavioral disorders. Patients who have suffered traumatic brain injuries may develop prolonged, chronic and therapy-resistant mental disorders. It is concluded that one of the most important tasks is to provide military personnel with all the necessary psychopharmacological and psychotherapeutic measures in full, full-fledged, high-quality neurological care in a neurological hospital for patients who have suffered a traumatic brain injury, as well as to connect experienced medical psychologists and psychotherapists to work with military personnel.

**Key words:** combat stress, traumatic brain injury, psychopharmacological and psychotherapeutic assistance.

*Рецензент: к.мед.н., доцент О.А. Пустовая*

**БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА  
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

**И.Ю. Ватанская<sup>1</sup>, С.В. Ярцева<sup>2</sup>, Е.С. Оленицкая<sup>2</sup>,  
И.П. Стрекозова<sup>3</sup>, Ю.О. Липовецкая<sup>1</sup>, Е.А. Савостова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ООО «Многопрофильный медицинский центр «ДИАЛАЙН»»

<sup>2</sup>ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

<sup>3</sup>ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – системное аутоиммунное заболевание, которое развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) и клинически проявляется поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией. Как правило, клиническая картина синдрома тиреотоксикоза сопровождается похудением, часто на фоне повышенного аппетита, потливостью, тахикардией и ощущением сердцебиения, внутренним беспокойством, нервозностью, дрожью рук, а порой всего тела, общей и мышечной слабостью, быстрой усталостью и рядом других симптомов, подробно описанных в литературе. Классическая триада (зоб, тахикардия, экзофтальм) встречается примерно у 50% пациентов. Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза [1,2,3].

В ряде случаев при БГ на первое место могут выходить проявления эндокринной офтальмопатии (ЭОП), проявляющейся наличием выраженного экзофтальма, нередко несимметричного характера, отечности век, слезотечения, ощущения “песка в глазах” и диплопии при взгляде в сторону или вверх.

Согласно литературным данным, ЭОП является наименее изученным проявлением болезни Грейвса, поскольку на сегодняшний день в Российской Федерации на ЭОП приходится до 2-5% случаев этого заболевания [4,5,6]. Эндокринная офтальмопатия – мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии и офтальмологии [7,8]. Однако, в ряде случаев, в

первую очередь, с проявлениями данного заболевания сталкиваются терапевты первичного звена, офтальмологи и эндокринологи поликлиники, которые зачастую плохо осведомлены о клинических проявлениях данной патологии ввиду достаточно редкой встречаемости [1,2]. Эндокринная офтальмопатия - серьезное, самостоятельное аутоиммунное заболевание, которое проявляется увеличением объема тканей глаз. Развитие ЭОП сопровождается патологическими изменениями в мягких тканях орбиты: ретробульбарной клетчатке, глазодвигательных мышцах, при вовлечении зрительного нерва и роговицы, а также придаточного аппарата глаза (век, конъюнктивы, слезного мясца, слезной железы [1,9]. При отсутствии лечения заболевание может привести к стойкой потере зрения на оба глаза [7,10].

Важно понимать, что ЭОП не является проявлением собственно тиреотоксикоза, а развивается вследствие аутоиммунного воспаления ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц. То есть ЭОП, наряду с поражением ЩЖ с развитием тиреотоксикоза, является еще одним проявлением системного аутоиммунного процесса при БГ. Следует отметить, что в 80% случаев ЭОП развивается при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), в 10% при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) у эутиреоидных/гипотиреоидных пациентов и в 10% - на фоне нормальных уровней тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона (ТТГ) при отсутствии аутоиммунной патологии в анамнезе, так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса [4,11,12]. Частота развития клинически выраженной ЭОП при ДТЗ составляет 30 - 50%. Доказано, что реальная частота ЭОП у пациентов с ДТЗ намного выше, если учитывать долю субклинических форм [13]. Крайне тяжелое течение ЭОП развивается примерно в 3 -5% случаях [9].

ЭОП может возникать как до появления функциональных нарушений ЩЖ (26,3%), так и на фоне манифестации тиреотоксикоза (18,4%), или во время пребывания пациента в эутиреозе после медикаментозной коррекции [5]. В связи с чем, в половине случаев первое обращение пациента может происходить как к врачу-офтальмологу, так и врачу-эндокринологу или врачу общей практики (как в нашем случае) или другой специальности (невролог и т.п.).

Приводим собственное клиническое наблюдение случая запоздалой диагностики ЭОП, что не позволило начать своевременную патогенетическую терапию.

Пациентка П., 1963 г.р., 04.10.2021г. обратилась на прием терапевта с жалобами на отечность лица в течение 4 последних дней, слезо-

течение, общую слабость, повышенную утомляемость, сонливость. Из анамнеза заболевания известно: 30.09.2021г. вечером выпила чай с малиновым вареньем, а утром проснулась с отеками веками и вышеуказанными жалобами. Несмотря на прием в течение 3 дней антигистаминных средств отечность лица сохранялась.

Из анамнеза жизни известно: ежегодно в период эпидсезона - ОРВИ, дважды вакцинирована вакциной Спутник - V, коронавирусную инфекцию отрицает, гипертоническая болезнь, ЖКБ, остеохондроз, узловатая эритема с 2019 г., (ревматологом не наблюдается). Вредные условия труда отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное, рост 163 см, вес 87 кг, ИМТ 32,74 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Отмечается стекловидный отек век, пастозность лица. На голенях с обеих сторон единичные участки гиперпигментации (остаточные изменения узловатой эритемы). Периферические лимфоузлы не пальпируются. Аускультативно - в легких везикулярное дыхание, ЧДД 17 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 80 в 1 минуту, АД 120/80 мм. рт. ст. (на фоне приема гипотензивных препаратов), сатурация 98%. Был выставлен предварительный диагноз: Острый ангионевротический отек неуточненного генеза. Назначены дополнительные методы обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение уровня иммуноглобулина E, консультация аллерголога. Лечение: гипоаллергенная диета, р-р хлоропирамина 1,0 внутримышечно №5, цетиризин 10 мг 1 р/с, полисорб по 1 столовой ложке за 1 час до еды 3 р/с.

При осмотре аллерголога (07.10.2021 г.) - данные за ангионевротический отек сомнительны. Однако рекомендовано лечение: дексаметазон 8 мг 1 раз в сутки 5 дней.

На повторном приеме терапевта 8.10.2021 г., после дообследования - жалобы прежние, без положительной динамики.

Результаты лабораторных исследований: в общем анализе крови - без клинически значимых отклонений, однако СОЭ - 62 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии. Анализ крови на IgE - 12,3 МЕ/мл (референсные значения 0-87 МЕ/мл), АНФ - 5,737 Ед (< 160). Из инструментальных исследований - ЭКГ (заключение) - синусовый ускоренный ритм 90 ударов в минуту, единичная желудочковая экстрасистола, полугоризонтальное положение ЭОС. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

С учетом повышенной СОЭ, АНФ, наличия в анамнезе узловой эритемы назначено дополнительно лабораторное обследование: СРБ, РФ, креатинин, общий белок и белковые фракции, Ro-графия ОГК, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы (для исключения системного поражения соединительной ткани, онко-настороженность) с последующей консультацией ревматолога.

При проведении дополнительных методов исследования: лабораторные исследования от 09.10.21 г. - СРБ - 15,69 (0-5) МЕ/л, РФ - 62,06 (менее 30), креатинин - 110,28 (44-97) мкмоль/л, общий белок - 77,95 (64-83) г/л, печеночные пробы - без патологии.; ТТГ - 0,083 мкМЕ/мл (0,34-5,60), свТ<sub>4</sub> - 26,3 пмоль/л (7,9-14,40), свТ<sub>3</sub> - 7,57 пмоль/л (2,3-6,8), АТПО- 334 МЕ/мл (0,0-9,0);

Инструментальные исследования: Rö-графия ОГК - возрастные изменения. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (заключение): стеатоз печени, ЖКБ, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. УЗИ щитовидной железы: общий объем - 10,1 см<sup>3</sup>, эхоструктура неоднородная - за счет диффузных изменений: мелкие гипозоногенные участки без четких контуров чередуются с линейной формы участками фиброза. ФГДС (заключение) смешанный гастроэзофагит; дуодено-гастральный рефлюкс. ЭхоКС (заключение) - эхо-признаки уплотнения аорты. Сократительная функция не нарушена (ФВ 68%). Зон гипокинеза не выявлено.

Консультация нефролога - данных за патологию почек не выявлено.

Консультация эндокринолога - установлен диагноз: Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) впервые выявленный, тиреотоксическая фаза. Назначена тиреостатическая терапия (тирозол) по схеме, начиная с 30 мг в сутки с последующим снижением дозы до поддерживающей под контролем общего состояния и гормонального спектра.

Учитывая полученные лабораторные результаты (СОЭ, СРБ, РФ) и наличие в анамнезе узловой эритемы, пациентка направлена на консультацию к ревматологу, где подтвержден диагноз АИТ, тиреотоксикоз, синдром иммунологических нарушений. Рекомендован лабораторный контроль АНФ, СРБ, РФ, компьютерная томография органов грудной полости.

В связи с сохраняющимися жалобами на отеки век, слезотечение, двоение в глазах 20.10.2021 г. пациентка повторно осмо-

трена офтальмологом, установлен диагноз: Реактивный отек век и конъюнктивы обоих глаз. Пресбиопия. Фоновая ретинопатия. Рекомендовано проведение МРТ головного мозга.

22.10.2021г. - МРТ головного мозга: мелкокистозная перестройка шишковидной железы. Единичные очаги белого вещества головного мозга, вероятно, дисциркуляторного характера. Глазницы и глазные яблоки без видимых патологических изменений.

При контрольных лабораторных исследованиях от 05.11.2021г. - в общем анализе крови без клинически значимых изменений, с тенденцией к снижению СОЭ до 36 мм/ч, тиреоидные гормоны в норме - свТ<sub>3</sub>-6,24 (2,3-6,8) пмоль/л, свТ<sub>4</sub> - 11,6(10,8-22,7)пмоль/л.

При дальнейшем наблюдении у пациентки сохранились жалобы на отечность век, периодические слезотечение, двоение в глазах, по тиреоидному статусу компенсирована - в лабораторных анализах от 14.12.2021г. свТ<sub>3</sub>-4,4 (2,3-6,8) пмоль/л, свТ<sub>4</sub> - 15 (11-22) пмоль/л, СОЭ - 48 мм/ч. За консультацией эндокринолога не обращалась, коррекция тиреостатической терапии не проводилась.

Спустя еще 2 недели стала отмечать ухудшение состояния, увеличилась отечность глаз, появилась инъецированное склер, светобоязнь, усилилось слезотечение и двоение в глазах, в связи с чем пациентка обратилась за повторной консультацией ревматолога 28.12.2021г., где был выставлен диагноз : Узловатая эритема, рецидивирующее течение. Сопутствующий диагноз: АИТ, тиреотоксикоз, офтальмопатия? В связи с чем рекомендовано дообследование в объеме анализа крови на АСЛО, компьютерной томограммы орбит, анализа крови на свТ<sub>4</sub> и антитела к рецепторам ТТГ с повторной консультацией эндокринолога.

По результатам дообследования от 10.01.2022г. ан крови клинический без динамики, СОЭ - 33 мм/ч, уровень антител к рецепторам ТТГ 21,32 (0-0,99) МЕ/л, свТ<sub>3</sub> - 3,6 пмоль/л, 10.01.2022г. - АСЛО - 63 (0-200) МЕ/мл. При проведении КТ-исследования орбит и зрительных нервов - глазные яблоки по форме и размерам не изменены, симметричны, структурных патологических изменений не выявлено. Задний край глазных яблок расположен на 0,35 см кзади от межскуловой линии. Зрительные нервы симметричны, не расширены, максимальным поперечным размером 0,5 см, имеют нормальный ход. Мышцы с обеих сторон не увеличены, симметричны, костные стенки орбит не изменены. Каналы

зрительных нервов не расширены. Хиазмальная область без особенностей. Отмечается утолщение верхних и нижних век с обеих сторон за счет признаков отека. Заключение: КТ-картина двустороннего симметричного экзофтальма. Признаки отека верхних и нижних век. Рекомендована консультация офтальмолога, эндокринолога.

19.01.2022г. пациентка осмотрена эндокринологом и выставлен диагноз: Диффузный токсический зоб, средней степени тяжести, стадия медикаментозной компенсации. Эндокринная офтальмопатия средней тяжести, активная стадия обоих глаз. Рекомендована госпитализация в эндокринологическое отделение.

С 21.01.22г. по 09.02.2022г. пациентка была госпитализирована в отделение эндокринологии, где после дообследования был установлен диагноз: Диффузный токсический зоб, средней степени тяжести, состояние медикаментозного гипотиреоза Эндокринная офтальмопатия средней тяжести, активная стадия обоих глаз.

В отделении была обследована: общий анализ крови при поступлении Эритроциты  $4,57 \times 10^{12}$ /л, Нв - 125 г/л, Лейкоциты -  $6,51 \times 10^9$ /л, Тромбоциты-  $278 \times 10^9$ /л, СОЭ - 23 мм/ч. Общий анализ крови при выписке - Эритроциты  $4,42 \times 10^{12}$ /л, Нв- 126 г/л, Лейкоциты -  $23,5 \times 10^9$ /л (лейкоцитоз на фоне пульс- терапии сГКС), Тромбоциты-  $226 \times 10^9$ /л, СОЭ - 20 мм/ч. В биохимическом анализе крови, общем анализе мочи - клинически значимых отклонений не выявлено. Тиреотропные гормоны: при поступлении- ТТГ -7,140 мкМЕ/мл (0,34-5,60), свТ4 - 7,40 пмоль/л (7,9-14,40), АнтиТПО- 568,6 МЕ/мл (0,0-9,0); при выписке- свТ4 - 10,2 пмоль/л (7,9-14,40), АнтиТПО- 319,4 МЕ/мл (0,0-9,0).

Консультация офтальмолога - Эндокринная офтальмопатия средней тяжести, активная стадия обоих глаз. Болезнь Грейвса. 28.01.2022г. УЗИ щитовидной железы - диффузное изменение ткани щитовидной железы, гипертаскуляризация.

В отделении было проведено лечение: диета - стол 9 (до 1600 ккал) на период лечения сГКС, р-р магнелии сульфата 25% - 5,0 в/мышечно №10, прозерин 0,05% - 10 мл в/мышечно №10, с 26.01.-28.01.2022г. метипред 500 мг в/венно капельно на физиологическом растворе 200 мл №3, фуросемид 20 мг в/венно после инфузии, с переходом на прием пероральных сГКС: преднизолон 20 мг/сутки в течение недели, затем метипред 250 мг в/в капельно №3, диакарб 25 мг утром, омегапралол 20 мг\сутки, доза тирозола снижена до 10 мг в сутки.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с

лечебными рекомендациями: диета - стол 9 (1600 ккал/сутки), прием преднизолона 20 мг до 20.02.2022г., с 21.02-23.02.2022 - метипред 125 мг в/венно капельно, с 24.02.2022- преднизолон 20 мг перорально 7-10 дней, снижая по ½ табл 1 раз в 7 дней до полной отмены, диакарб 25 мг утром, омепразол 20 мг /сутки, тирозол 10 мг 1 р/д после еды с последующей коррекцией дозы и использованием схемы «блокируй и замещай» по контролю гормонального спектра и общего состояния. Рекомендовано: контроль общего анализа крови, содержание электролитов в сыворотке крови, через 3-4 недели - ТТГ, свТ4, антитела к рТТГ, УЗИ ЩЖ, контроль гликемии на период лечения сГКС, консультация окулиста (экзофальмометрия, поля зрения, глазное дно). Лечение и наблюдение у эндокринолога по месту жительства.

Таким образом, от момента первого обращения пациентки к врачу-терапевту до постановки диагноза и назначения курса патогенетического лечения прошло более 3 месяцев, что было связано с трудностями обследования в период пандемии COVID-19, недостаточной осведомленностью врачей первичного звена в данной патологии, а также с манифестации тиреотоксикоза с глазных симптомов затрудняла диагностику. Компенсация тиреотоксикоза не оказала существенного влияния на течение офтальмопатии, что потребовало назначения патогенетически – обоснованного лечения с назначением пульс-терапии ГКС. В данном клиническом случае высока важность своевременного диагностического поиска ЭОП с оценкой активности процесса для выбора правильной тактики ведения больного в условиях специализированного центра, что способствует снижению риска развития тяжелых клинических форм эндокринной офтальмопатии.

### Литература

1. Садовская О.П., Дравица Л.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез эндокринной офтальмопатии. Проблемы здоровья и экологии. 2019; 59(1):9-14. [Sadovskaya O.P., Dravitsa L.V. Modern view on the etiology and pathogenesis of endocrine ophthalmopathy. Problems of health and ecology. 2019; 59(1):9-14. (In Russ.)].
2. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90: 5497–9.
3. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса (клиническая лекция). *Эндокринная хирургия*. 2013;1:23-33. [Vanushko V.E., Fadeev V.V. Graves' disease (clinical lecture). *Endocrine surgery*. 2013;1:23-33. (In Russ.)].

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2003;49(6):50-58. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Gerasimov G.A. Clinical guidelines of the Russian association of endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults. *Problems of Endocrinology*. 2003;49(6):50-58. (In Russ.)].

5. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. *Проблемы Эндокринологии*. 2014; 60(6): 67-77. [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of toxic goiter. *Problems of Endocrinology*. 2014; 60(6): 67-77. (In Russ.)].

6. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J., et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155: 387-9.

7. Lazarus J.H., Marino M. Orbit-thyroid relationship. In *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Eds. W.M. Wiersinga & G. Kahaly. Basel: Karger, 2007.

8. Jarhult J., Rudberg C., Larsson E., et al. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy - long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid*. 2005; 15: 1157-64.

9. Родионова Т.И. Патогенез, диагностика и лечение эндокринной офтальмопатии. *Проблемы эндокринологии*. 1997;43 (6):46-51. [Rodionova T.I. Pathogenesis, diagnosis and treatment of endocrine ophthalmopathy. *Problems of endocrinology*. 1997;43(6):46-51. (In Russ.)].

10. Wiersinga W.M. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007; 3:396-404.

11. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года. *Клиническая и экспериментальная тиреологика*. 2020;1:4-20. [Fadeev V.V. According to the clinical guidelines of the European Thyroid Association for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in Graves' disease 2018. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;1:4-20. (In Russ.)].

12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. *Проблемы Эндокринологии*. 2015;1:61-74. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Sviridenko N.Yu. Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endocrine Ophthalmopathy in Autoimmune Thyroid Pathology. *Problems of Endocrinology*. 2015;1:61-74. (In Russ.)].

13. Никонова Л.В., Тишковская С.В., Гадомская В.И. и др. Эндокринная офтальмопатия: этиология, патогенез, клиника, диагностика. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018; 16(1):69-73. [Nikonova L.V., Tishkovskaya S.V., Gadomskaya V.I. Endocrine ophthalmopathy: etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics. Journal of Grodno State Medical University. 2018; 16(1):69-73. (In Russ.)].

#### Резюме

**Ватанская И.Ю., Ярцева С.В., Оленицкая Е.С., Стрекозова И.П., Липовецкая Ю.О., Савостова Е.А.** *Болезнь Грейвса в практике терапевта (клинический случай).*

В статье описан клинический случай диффузного токсического зоба, осложнённого эндокринной офтальмопатией с поздней диагностикой. Показаны трудности в диагностике данного заболевания в связи с разнообразием клинических симптомов и эффективность патогенетически обусловленного лечения при клинических проявлениях офтальмопатии.

**Ключевые слова:** диффузно-токсический зоб, эндокринная офтальмопатия.

#### Summary

**Vatanskaya I. Yu., Yartseva S. V., Olenitskaya E. S., Strekozova I. P., Lipovetskaya Yu. O., Savostova E. A.** *Graves' disease in the practice of a therapist (clinical case).*

The article describes a clinical case of diffuse toxic goiter complicated by endocrine ophthalmopathy with late diagnosis. Difficulties in diagnosing this disease due to the variety of clinical symptoms and the effectiveness of pathogenetically determined treatment for clinical manifestations of ophthalmopathy are shown.

**Key words:** diffuse toxic goiter, endocrine ophthalmopathy.

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

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА  
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ПО СРАВНЕНИЮ С  
ГРАЖДАНСКИМИ ЛИЦАМИ В ПЕРИОД ВЕДЕНИЯ  
БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ В ДОНБАССЕ**

**Ж.В. Голованева, Ю.Н. Колчин**

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

**Введение**

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССХ) является одной из важнейших медико-социальных проблем во всем мире. Все исследования – научные и эпидемиологические как в России, так и во всем мире регулярно демонстрируют большую распространенность среди населения разных возрастных групп основных ССЗ, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркта миокарда, регистрируя высокую долю смертности и инвалидизации от этих заболеваний. Ежегодно регистрируется более 50 тысяч случаев инфаркта миокарда (ИМ)[12]. Еще большую значимость приобретает этот вопрос в связи с высоким риском повторных ИМ.

Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов после острых коронарных событий в отдаленные сроки – возраст, систолическое артериальное давление (САТ), курение, повышенный уровень общего холестерина (ЗХ) и сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышенный уровень глюкозы крови. Длительные психоэмоциональные перегрузки, чрезмерные отрицательные эмоции ускоряют развитие ИБС, усиливая синтез катехоламинов, что приводит к повышению АД и спазму коронарных сосудов [7, 21, 64, 116]. Артериальная гипертензия (АГ) является самой большой в истории пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистых заболеваний (ССХ) и смертности от их осложнений. По официальным данным Центра медицинской статистики Минздрава России зарегистрировано 12 млн. больных АГ, что составляет 32,2% взрослого населения страны [13]. По оценкам ВОЗ, в 2016 году в мире умерли 56,8 миллионов человек, а удельный вес

неинфекционных заболеваний в общей структуре причин смертности составлял 71%, в сравнении с 60% в 2000 году и 11% в начале XX века. Из 10 главных причин смерти в странах с высоким уровнем дохода 9 являются неинфекционными заболеваниями. Несмотря на регистрируемую с начала 90-х годов выраженную тенденцию к снижению смертности от ССЗ в странах с высоким уровнем дохода, ССЗ остаются главными в причинах смертности и инвалидизации во всем мире. Тем не менее в странах с низким и средним уровнем дохода смертность от ССЗ составляет около 3/4 от всех случаев смерти. Смертность от ССЗ достигает критического уровня в 10 странах СНГ, превышая 350 случаев на 100 тыс. населения. Количество людей умерших от ССЗ в мире в 2016 году составило 17,9 млн. человек, то есть каждый третий случай из 10. Причиной смерти 8,8 миллиона человек стала ишемическая болезнь сердца, а 6,2 миллионов – инсульт. Прогнозы экспертов утверждают, что дальше будет продолжаться рост заболеваемости сердечно-сосудистых болезней. В первую очередь, этот рост будет наблюдаться в экономически развитых странах с высоким уровнем дохода - это обусловлено старением населения [27, 30, 83, 87, 113, 125]. По имеющимся данным, в России экономический ущерб от ССЗ в 2016 г. составил 2,7 трлн рублей, что эквивалентно 3,2% ВВП. В структуре этого экономического ущерба среди всех болезней системы кровообращения ишемическая болезнь сердца занимает первое место, финансовый ущерб ИБС составляет свыше 1 трлн рублей [58]. Одной из самых главных для здравоохранения форм ИБС, характеризующейся высокой летальностью, является инфаркт миокарда (ИМ) [24, 29, 38, 79, 162]. Ежегодно во всем мире отмечается более 15 миллионов новых случаев инфаркта миокарда [3, 78, 87]. Самой актуальной является глобальная проблема высокой смертности от острого инфаркта миокарда населения трудоспособного возраста. В настоящее время остается и проблема повторного ИМ. Во многих исследованиях доказано, что повторный ИМ (пИМ) характеризуется более высокими показателями летальности по сравнению с первичным ИМ, в чем очень важную роль играет увеличение доступности своевременных высокотехнологичных тактик лечения, в результате которых возрастает доля пациентов, выживших после первичного ИМ, и, следовательно, повышается число больных повторным ИМ [87, 102, 165]. На фоне пандемии коронавируса во

всем мире наблюдается динамика увеличения смертности от ССЗ, когда все силы брошены на борьбу с новым вирусом, а больные с ССЗ остаются без мер лечения и профилактики. Многие пациенты боятся ехать в поликлинику и стационар, где могут заразиться COVID-19.

В связи с изложенным выше, назрела необходимость проведения исследования наиболее неблагоприятного осложнения ишемической болезни сердца – инфаркта миокарда у военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами за период с 2014 по 2020 год и методов реваскуляризации миокарда.

**Цель исследования:** Определить клинико-патогенетические особенности течения инфаркта миокарда (ИМ) у военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами за период с 2014 по 2020 год, методы реваскуляризации миокарда и дальнейшую тактику ведения пациентов с данной патологией.

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

Под наблюдением находилось 52 больных с острым инфарктом миокарда, доставленных в ГУ «ЛРКБ» ЛНР, из которых 26 больных военнослужащие, доставленные в ГУ «ЛРКБ» ЛНР для проведения ЧКВ с места боевых действий; и 26 больных (гражданские лица) с острым инфарктом миокарда, доставленные в ГУ «ЛРКБ» ЛНР для проведения ЧКВ, составившие контрольную группу.

В исследовании проводились клинические (изучение анамнеза заболевания, жалоб, измерения АД, ЧСС), инструментальные (запись электрокардиограммы, ЭхоКс, КВГ), лабораторные (клинический анализ крови, креатинин, В-липопротеиды, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, уровень глюкозы крови) методы исследования в динамике лечения, а также осуществлялся компьютерный статистический анализ полученных показателей.

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

В условиях кардиологического отделения ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР обследовано 52 пациента, которые находились на стационарном лечении с диагнозом ИМ. Диагноз ИМ устанавливался по результатам данных ЭКГ, клинической картины ИМ. С 2014 по 2020 год среди всех больных с ИМ, военнослужащих 26 человек. Контрольную группу составили также 26 гражданских лиц. Средний возраст военнослужащих 41-55 лет – 57,69%, гражданских лиц 51-60 лет – 65,41%.

Во время проведения военных действий на территории ЛНР на

военную службу были направлены мужчины различных возрастных групп, с наличием различных заболеваний, что увеличило риск развития острого и повторного ИМ в старших возрастных группах. Возраст военнослужащих колебался от 30 до 70 (средний возраст 40-45 лет).

Среди факторов риска у военнослужащих курение 16 (61,54%), у гражданских лиц – 7 (26,92%), АГ у военнослужащих – 17 (65,38%), у гражданских – 21 (80,76%), в обеих группах количество пациентов с сахарным диабетом – сопоставимо. Догоспитальная ТЛТ (Фортелизин или Пууролаза) проведена у военнослужащих – 9 чел. (34,6%), у гражданских лиц – 7 чел. (26,92%).

Время доставки пациентов с ИМ для проведения КВГ у военнослужащих составили: до 6 часов – 18 (69,24%), 6-12 часов – 4 (15,38%), до 24 часов – 4 (15,38%); у гражданских лиц: до 6 часов – 14 (53,85%), 6-12 часов – 5 (19,24%), до 24 часов – 7 (26,92%).

Сроки доставки военнослужащих в ГУ «ЛРКБ» ЛНР составили в большинстве случаев до 6 часов. Сроки доставки гражданских лиц в ГУ «ЛРКБ» ЛНР составили в среднем от 5 до 12 часов.

По результатам исследования пациенты из первой группы поступали в ГУ «ЛРКБ» ЛНР быстрее, чем гражданские лица, это объяснялось тем, что военнослужащие быстрее обращались за помощью в сан. часть и более быстрое реагирование медицинских сотрудников обеспечивало более быструю доставку пациентов в стационар.

Военнослужащих с ИМ – 23 (88,46%), с повторным ИМ – 3 (11,54%). Гражданских лиц с ИМ 24 (92,3%), с повторным ИМ – 2 (7,7%). По локализации ИМ у военнослужащих: передне-боковой – 13 (50%), задний – 12 (46,16%), правый желудочек – 1 (3,84%); у гражданских лиц передне-боковой – 11 (42,3%), задний – 14 (53,86%), правый желудочек – 1 (3,84%).

В ходе исследования был проанализирован вариант начала настоящего ИМ у всех обследованных пациентов. По результатам анализа данных болевого синдрома у пациентов обеих групп самым частым был его ангинозный характер течения – 53,3% в 1 группе и 65,6% во 2 группе. Также гораздо в меньшем проценте, но со статистически значимой разницей можно отметить атипичный (26,7% против 9,8%) характер течения.

КВГ проведена 52 пациентам: военнослужащие – БАП и стентирование инфаркт-зависимой артерии – 19 (73,08%), стентирование инфаркт-зависимой артерии – 3 (11,54%), многососудистое поражение, требующее АКШ – 3 (11,54%), кровоток ТИМІ 3 – 1 (3,84%). Из 22

стентированных военнослужащих у 17 (77,3%) – 1 стент, у 3 (13,62%) – 2 стента, у 1 (4,54%) – 3 стента, у 1 (4,54%) – 4 стента. Среди гражданских лиц: БАП и стентирование инфаркт-зависимой артерии – 23 (88,46%), стентирование инфаркт-зависимой артерии – 1 (3,84%), многососудистое поражение, требующее АКШ – 2 (7,7%). Из 24 гражданских лиц – 20 (83,3%) – 1 стент, у 3 (12,5%) – 2 стента, у 1 (4,2%) – 3 стента. Во время проведения стентирования остановка кровообращения (ФЖ, ЖТ) у военнослужащих – 4 случая, у гражданских – 2 случая.

Таблица

**Распространенность осложнений инфаркта миокарда.**

Наименование показателя	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=26)
СВЭ	3	7
ЖЭ	9	9
ФП	4	1
ФЖ	2	1
ИВР	2	2
Нарушение проводимости	4	4
Аневризма	1	2
Тромб в полости ЛЖ	1	1
ОЛЖН по Killip II-IV	11	14

**Примечание:** СВЭ – суправентрикулярная экстрасистолия, ФП–фибриляция предсердий, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ФЖ – фибрилляция желудочков, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность (II,III и IV функциональный класс по Killip),ИВР – идиовентрикулярный ритм, нарушения проводимости – впервые возникшие полные блокады ножек пучков Гиса, блокада АВ проведения, преходящая блокада синоатриального узла.

Все пациенты получали терапию согласно протоколу. Сроки лечения до 20 дней у военнослужащих – 22 (84,6%), у гражданских лиц– 15 (53,86%).

Известную роль в развитии ИМ играют традиционные факторы риска, как модифицируемые, так и немодифицируемые. При анализе количества ведущих ФР ИМ в нашем исследовании (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение ритма и проводимости, заболевания щитовидной железы, заболевания сосудов) было выявлено, что большинство исследуемых мужчин, имели комбинацию 3 или 4 факторов риска. Оказалось, что у пациентов 1 группы было большее количество ФР ИМ, чем во 2 группе. При сочетании нескольких умеренно выраженных ФР, даже по

сравнению с одним высокоинтенсивным ФР ухудшается прогноз развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний. Например, исследование PROCAM убедительно показало, что сочетание двух и более ФР ССЗ ассоциируется со значительным увеличением частоты внезапной смерти и инфаркта миокарда [5,29].

Самым распространенным ФР, выявленным в результате нашего исследования, была АГ. Еще одним значимым ФР ИМ среди мужчин является курение [2,12,14]. Что подтверждается данными нашего исследования, ведь 80% мужчин 1 группы и треть из 2 курили на момент развития у них ИМ. Курение - известный риск развития не только ИБС, но и АГ [11,17] и действуя вместе эти 2 фактора увеличивают развитие атеросклероза коронарных артерий, поэтому не удивительно, что более 75% курящих пациентов из каждой группы в нашем исследовании имели в анамнезе АГ.

Сахарный диабет, не так распространен у мужчин, однако сильно влияет на риск развития ИБС, так по данным крупного польского исследования СД увеличивал риск развития ОКС в 6 раз [18]. В нашем исследовании СД встречался у 2 (7,68%) мужчин в 1 группе и у 2 (7,68%) во 2 группе, статистической разницы между группами не отмечено. Также мы выявили, все страдающие СД в обеих группах имели избыточную массу тела/ожирение. В Национальных клинических рекомендациях по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (2017) отмечено, что нарушения углеводного обмена имеют место не менее, чем у половины пациентов с ожирением, а также, что у больных СД часто нарушен и липидный обмен [8]. Поэтому логично, что по результатам нашего исследования у мужчин с СД часто выявлялась дислипидемия. У многих пациентов данного исследования не выявлено СД или нарушенной толерантности к глюкозе, но уровень глюкозы при поступлении был повышен (6,3 (5,5; 7,6) ммоль/л в 1 группе и 5,9 (5,5; 8,2) ммоль/л во 2 группе). Это явление может быть ответом на стрессовую реакцию развития ИМ, в литературе приводятся данные, что у пациентов, с гипергликемией (уровень глюкозы  $\geq 7,8$  ммоль/л без СД в анамнезе) во время госпитализации чаще развивались следующие осложнения: застойная левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, нарушения проводимости при этом впоследствии у 69,2% этих пациентов выставлен предиабет или впервые выявленный диабет [16].

По результатам анализа данных болевого синдрома у пациентов обеих групп самым частым был его ангинозный характер течения – 53,3% в 1 группе и 65,6% во 2 группе. Также гораздо в меньшем проценте, но со статистически значимой разницей можно отметить атипичный (26,7% против 9,8%) характер течения.

Одним из аспектов проводимого нами исследования явилась оценка коронароангиографического исследования. Коронарография проводилась всем пациентам из обеих групп, что составило 100%. В результате КВГ принималось решение об установке стентов, количество зависело от протяженности стеноза артерии и количества пораженных артерий. При диагностировании многососудистого поражения, исследование прекращалось в пользу консервативной терапии с последующим решением вопроса о проведении аорто-коронарного шунтирования через 2 месяца после перенесенного инфаркта миокарда.

### Выводы

По результатам исследования в группе военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами: возраст более молодой; больше курящих; АГ встречается реже; в стационар доставлялись быстрее. Более частая локализация ИМ - передне боковой. КВГ проведено всем пациентам, число протентированных - меньше, количество многососудистых поражений, требующих АКШ – выше; интраоперационно остановка кровообращения встречалась в два раза чаще. Длительность стационарного лечения в группе военнослужащих – меньше на 30,74%.

### Литература

1. Абрамова О.В., Сайганов С.А. Сравнение исходов реваскуляризации при остром коронарном синдроме после первичной коронарной ангиопластики. Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020;12(1):21-30. [Abramova O.V., Saiganov S.A. Comparison of the outcomes of revascularization in acute coronary syndrome after primary coronary angioplasty. Bulletin of the North-Western State Medical University named after V.I. I.I. Mechnikov. 2020;12(1):21-30 (In Russ.)].

2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. КардиоСоматика. 2014;1:6-52. [Aronov, D.M. Bubnova M.G., Barbarashi O. L. et al. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. CardioSomatics. 2014;1:6-52 (In Russ.)].

3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. с.535 [Belenkov Yu.N., Oganov R.G. *Cardiology: national guidelines*. М.: GEOTAR-Media, 2012. p. 535 (In Russ.)].

4. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования ИБС - РЕЗОНАНС). Сердце. 2010;1(51):19-25. [Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S. et al. High mortality from ischemic heart disease in the Russian Federation: problems of the formation of statistical data (based on the results of the Russian multicenter epidemiological study of ischemic heart disease - RESONANCE). *Heart*. 2010;1(51):19-25 (In Russ.)].

5. Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А., Кужелева Е.А. Приверженность медикаментозной терапии и следование национальным рекомендациям по ведению пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Итоги 5-летнего проспективного наблюдения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;3:31. [Garganeeva, A.A., Borel K.N., Okrugin S.A., Kuzheleva E.A. Adherence to drug therapy and adherence to national guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. The results of a 5-year prospective observation. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2014;3:31. (In Russ.)].

6. Клинические рекомендации: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российское кардиологическое общество. 2020. с. 157. [Clinical guidelines: Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Russian Society of Cardiology. 2020. p. 157. (In Russ.)].

7. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. Терапевтический архив. 2013;85(4):4–10. [Oshchepkova E.V., Efremova Yu.E., Karpov Yu.A. Morbidity and mortality from myocardial infarction in the Russian Federation in 2000–2011. *Therapeutic archive*. 2013;85(4):4-10. (In Russ.)].

8. El-Menyar A., Zubaid M., Sulaiman K. et al. Atypical presentation of acute coronary syndrome: A significant independent predictor of in hospital mortality. *Journal of Cardiology*. 2011;57:165-171.

9. Alter D.A. Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144 (2):55–61.

10. Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Gordon F. Tomaselli. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Elsevier Science. 2018.

11. Hegyi B., Bossuyt J., Griffiths L. et al. Complex electrophysiological remodeling in postinfarction ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(13):3036-3044.

12. Niccoli G., Scalone G., Lerman A. et al. Coronary microvascular obstruction

in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2016;37: 1024-1033.

13. Herrett E., Smeeth L., Walker L. et al. The Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). *Heart.* 2010;96: 1264–7.

14. Hideki Miyachi, Atsushi Takagi, Katsumi Miyauchi et. Al. The Current Status of Cardiovascular Medicine in Japan – Analysis of a Large Number of Health Records From a Nationwide Claim-Based Database, JROAD-DPC. *Heart Vessels.* 2016; 31 (11):1740–1751.

15. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with st-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2018; 2 (39):119-177.

16. International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, Fifth edition, 2016 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208> [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>.

17. Kotseva K., Wood D., Bacquer de D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur. J. Cardiol.* 2016;23 (6):636–48.

18. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2016;133:1135–1147.

19. Yudi M.B., Jones N., Fernando D. et al. Management of Patients Aged ≥85 Years With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2016;118 (1):44-48.

20. Mazhar J., Mashicharan M., Farshi A. Predictors and outcome of no-reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2015;3:8-12.

#### Резюме

**Голованева Ж.В., Колчин Ю.Н.** Особенности течения инфаркта миокарда у военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами в период ведения боевых действий в Донбассе.

Целью исследования было определить клинико-патогенетические особенности течения инфаркта миокарда у военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами, методы реваскуляризации миокарда и дальнейшую тактику ведения пациентов с данной патологией. **Обследовано** 52 больных с острым инфарктом миокарда, из которых 26 больных военнослужащие, доставленные

для проведения ЧКВ с места боевых действий, и 26 больных (гражданские лица), которые составили контрольную группу. Используются клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования и проведен анализ методов лечения. Средний возраст военнослужащих 41-55 лет – 57,69%, гражданских лиц 51-60 лет – 65,41%. Среди факторов риска у военнослужащих курение 16 (61,54%) у гражданских лиц – 7 (26,92%), АГ у военнослужащих – 17 (65,38%), у гражданских – 21 (80,76%), в обеих группах количество пациентов с сахарным диабетом – сопоставимо. Догоспитальная ТЛТ (Фортелизин или Пу-ролаза) проведена у военнослужащих – 9 чел. (34,6%), у гражданских лиц – 7 чел. (26,92%). Время доставки пациентов с ИМ для проведения КВГ у военнослужащих составило: до 6 часов – 18 (69,24%), 6-12 часов – 4 (15,38%), до 24 часов – 4 (15,38%); у гражданских лиц: до 6 часов – 14 (53,85%), 6-12 часов – 5 (19,24%), до 24 часов – 7 (26,92%). Военнослужащих с ИМ – 23 (88,46%), с повторным ИМ – 3 (11,54%). Гражданских лиц с ИМ 24 (92,3%), с повторным ИМ – 2 (7,7%). По локализации ИМ у военнослужащих: передне-боковой – 13 (50%), задний – 12 (46,16%), правый желудочек – 1 (3,84%); у гражданских лиц передне-боковой – 11 (42,3%), задний – 14 (53,86%), правый желудочек – 1 (3,84%). КВГ проведена 52 пациентам: военнослужащие – БАП и стентирование инфаркт-зависимой артерии – 19 (73,08%), стентирование инфаркт-зависимой артерии – 3 (11,54%), многососудистое поражение, требующее АКШ – 3 (11,54%), кровоток ТИМІ 3 – 1 (3,84%). Из 22 протентированных военнослужащих у 17 (77,3%) – 1 стент, у 3 (13,62%) – 2 стента, у 1 (4,54%) – 3 стента, у 1 (4,54%) – 4 стента. Среди гражданских лиц: БАП и стентирование инфаркт-зависимой артерии – 23 (88,46%), стентирование инфаркт-зависимой артерии – 1 (3,84%), многососудистое поражение, требующее АКШ – 2 (7,7%). Из 24 гражданских лиц – 20 (83,3%) – 1 стент, у 3 (12,5%) – 2 стента, у 1 (4,2%) – 3 стента. Во время проведения стентирования остановка кровообращения (ФЖ, ЖТ) у военнослужащих – 4 случая, у гражданских – 2 случая. Все пациенты получали терапию согласно протоколу. Сроки лучения до 20 дней у военнослужащих – 22 (84,6%), у гражданских лиц – 15 (53,86%). **Заключение:** По результатам исследования в группе военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами: возраст более молодой; больше курящих; АГ встречается реже; в стационар доставлялись быстрее. Более частая локализация ИМ – передне-боковой. КВГ проведено всем пациентам, число стентированных – меньше, количество многососудистых поражений, требующих АКШ – выше; интраоперационно остановка кровообращения встречалась в два раза чаще. Длительность стационарного лечения в группе военнослужащих – меньше на 30,74%.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, коронарография, аортокоронарное шунтирование.

### Summary

**Golovaneva J.V., Kolchin Y.N.** *Peculiarities of the course of myocardial infarction in military services in comparison with civilians during the period of hostilities in the Donbass.*

**Objective of the study:** to determine the clinical and pathogenetic features of the course of myocardial infarction in military personnel, methods of myocardial revascularization and further tactics of managing patients with this pathology.

**Research materials:** 52 patients with acute myocardial infarction, delivered to the State Institution "LRKB" LPR, of which 26 sick servicemen brought to the LRKB State Institution of the LPR for PCI from the scene of hostilities and 26 patients (Civilians) with acute myocardial infarction, delivered to the State Institution "LRKB" of the LPR for PCI, constituted the control group. **Research methods:** clinical (studying the anamnesis of the disease, complaints, measuring blood pressure, heart rate), instrumental (recording an electrocardiogram, EchoX, CVG), laboratory (clinical blood test, creatinine, B-lipoproteins, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood glucose level), analysis of the results and methods of treatment, computer statistical analysis of the obtained indicators. The data obtained are systematized. Conclusions are formulated. **Results:** From 2014 to 2020, there were 26 military personnel among all patients with MI. The average age of servicemen is 41-55 years old - 57.69%, civilians 51-60 years old - 65.41%. Among the risk factors among military personnel, smoking 16 (61.54%), civilians - 7 (26.92%), hypertension in military personnel - 17 (65.38%), civilians - 21 (80.76%), in both groups, the number of patients with diabetes mellitus is comparable. Prehospital TLT (Fortelizin or Purolaza) was carried out in military personnel - 9 people. (34.6%), among civilians - 7 people. (26.92%). The time of delivery of patients with MI for CVG in military personnel was: up to 6 hours - 18 (69.24%), 6-12 hours - 4 (15.38%), up to 24 hours - 4 (15.38%); for civilians: up to 6 hours - 14 (53.85%), 6-12 hours - 5 (19.24%), up to 24 hours - 7 (26.92%). Servicemen with MI - 23 (88.46%), with repeated MI - 3 (11.54%). There are 24 civilians with MI (92.3%), with repeated MI - 2 (7.7%). According to the localization of MI in military personnel: antero-lateral - 13 (50%), posterior - 12 (46.16%), right ventricle - 1 (3.84%); in civilians, anterior-lateral - 11 (42.3%), posterior - 14 (53.86%), right ventricle - 1 (3.84%). CVG was performed in 52 patients: military personnel - BAP and stenting of an infarct-dependent artery - 19 (73.08%), stenting of an infarct-dependent artery - 3 (11.54%), multivessel lesion requiring CABG - 3 (11.54%), blood flow TIMI 3 - 1 (3.84%). Of the 22 prostrated military personnel, 17 (77.3%) - 1 stent, 3 (13.62%) - 2 stents, 1 (4.54%) - 3 stents, 1 (4.54%) - 4 stent. Among civilians: BAP and stenting of an infarct-dependent artery - 23 (88.46%), stenting of an infarct-dependent artery - 1 (3.84%), multivessel disease requiring CABG - 2 (7.7%). Out of 24 civilians - 20 (83.3%) - 1 stent, 3 (12.5%) - 2 stents, 1 (4.2%) - 3 stents. During stenting, circulatory arrest (VF, VT) in military personnel - 4 cases, in civilians - 2 cases. All patients received therapy according to the protocol. The duration of exposure is up to 20 days for military personnel - 22 (84.6%), for civilians - 15 (53.86%). **Conclusion:** According to the results of a study in the group of military personnel compared with civilians: younger age; more smokers; AH is less common; were delivered to the hospital faster. More frequent localization of myocardial infarction is anterior-lateral. CVG was performed in all patients, the number of prostrated patients was less, the number of multivessel lesions requiring CABG was higher; intraoperatively, circulatory arrest was twice as common. The duration of inpatient treatment in the group of military personnel is 30.74% less.

**Key words:** myocardial infarction, coronary angiography, coronary artery bypass grafting.

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

**КРОВОПОТЕРЯ. К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ****И.Л. Землянский***ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»***Введение**

Среди потенциально предотвратимой причины смерти во время боевых действий является кровопотеря. Поэтому мероприятия, направленные на остановку кровотечения и устранение дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК), их усовершенствование, в настоящее время являются чрезвычайно актуальными для сохранения жизни пострадавших [1, 2, 3].

**Цель:** анализ и обобщение современных фундаментальных и клинических данных, посвященных проблеме диагностики и оценки степени тяжести кровотечения.

**Материалы и методы исследования**

Кровопотеря представляет собой процесс утраты значительного количества крови в результате нарушения целостности сосудистой стенки или проникающего ранения сердца, характеризующийся развитием сложного комплекса патологических реакций организма. В условиях кровопотери расстройства жизнедеятельности обусловлены снижением минутного (МО) ОЦК, что ведет к снижению транспорта кислорода с формированием циркуляторной гипоксии. Изменения сосудистого тонуса уменьшают ОЦК, снижают венозный возврат к сердцу и вызывают микроциркуляторные нарушения. Замедление объемного капиллярного кровотока возникают на фоне массивного высвобождения в кровь катехоламинов, вызывающих спазм артериол. В то время как, ранение крупных магистральных сосудов с высокой скоростью кровопотери, наоборот, вызывает резкое снижение сосудистого тонуса. При несоответствии ОЦК и объема сосудистого русла прогрессирует снижение сердечного выброса (СВ) с развитием декомпенсированного геморрагического шока. Любой шок угрожает организму формированием системной дисфункции вследствие снижения энергетического транспорта и накопления недоокисленных продуктов обмена. Поэтому его развитие целесообразно ассоциировать с полиорганной недостаточностью [4, 5, 6].

Известно, что организм человека обладает двойным, а порой и тройным резервом кислородной емкости, поэтому достаточный транспорт кислорода будет иметь место даже при потере 50 % эритроцитов, главное, чтобы сосудистое русло было хорошо заполнено жидкостью. Однако продолжающееся кровотечение приводит к полному истощению компенсаторного запаса, и вероятность летального исхода становится очень высокой.

По данным хорошо изучивших проблему авторов, летальность у пострадавших в состоянии геморрагического шока, который развился на фоне травмы, достигает 54% [7]. Причем 30% поступивших в отделение интенсивной терапии, погибают в ближайшие два часа. Кроме того, у тех, кто пережил повреждение с большой кровопотерей, в течение длительного времени сохраняются плохие результаты функциональных исследований деятельности органов и систем [4, 5, 8]. С патофизиологических позиций обоснованным будет связь тяжести состояния пострадавших с определением степени кровопотери. Именно острая кровопотеря требует проведения максимально быстрых лечебных мероприятий, направленных на спасение жизни раненого.

В настоящее время известно более 70 классификаций степени тяжести кровопотери, что само по себе свидетельствует об отсутствии единой концепции в столь актуальном вопросе [4, 5, 9]. На протяжении десятилетий менялись приоритеты в отношении маркеров тяжести кровопотери, что во многом свидетельствует об эволюции взглядов на патогенез постгеморрагических нарушений гомеостаза. Все подходы к оценке тяжести постгеморрагических расстройств разделяют на четыре группы: 1) оценка ОЦК и его дефицита по гематологическим параметрам или прямыми методами; 2) инвазивный мониторинг центральной гемодинамики; 3) оценка транспорта кислорода; 4) клиническая оценка тяжести кровопотери.

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

Оценка ОЦК и его дефицита по гематологическим параметрам или прямыми методами используются для количественной оценки гиповолемии и качества ее коррекции. Многим авторам представлялось особенно важным дифференцированное определение дефицита циркулирующей плазмы и дефицита циркулирующих эритроцитов. При этом на основании дефицита объема циркулирующих эритроцитов, или «истинной анемии», проводилось точное замещение недостающего объема эритроцитов гемотрансфузиями [10].

Так, в работах А.И. Горбашко и соавторов [11], опубликованных в 1982 году, установлена связь дефицита ОЦК и дефицита глобулярного объема (ГО), выявляемого полиглокиновым методом. Определение глобулярного объема проводилось по формуле:

$$ГО = (ОЦП - Нт) / (100 - Нт), \quad ОЦП = М \times 100 / С,$$

где М - количество сухого полиглокина в мг (в 40 мл 6% раствора полиглокина - 2400 мг сухого вещества), С - концентрация полиглокина в плазме в мг/%, ОЦП - объем циркулирующей плазмы.

Это позволило выделить три степени кровопотери. При первой или легкой степени дефицит ГО составляет до 20%. Вторая или средняя степень характеризуется дефицитом ГО от 20 до 30% и третья - тяжелая степень - дефицитом ГО более 30%.

В 1997 году П.Г. Брюсов предложил метод расчета степени кровопотери по дефициту ГО в виде формулы [1]:

$$V_{кп} = ОЦК_{д} \times (ГО_{д} - ГО_{ф}) / ГО_{д},$$

где  $V_{кп}$  - объем кровопотери,  $ОЦК_{д}$  - должный ОЦК,  $ГО_{д}$  - глобулярный объем должный,  $ГО_{ф}$  - глобулярный объем фактический.

Исследование гематокритного числа в динамике позволяет судить о степени постгеморрагической аутогемодилюции, адекватности проведения инфузионной и трансфузионной терапии. Считается, что потеря каждых 500 мл крови сопровождается снижением гематокрита на 5-6%, равно как переливание эритроцитарной массы пропорционально повышает этот показатель. В качестве одного из быстрых и достоверных методов определения объема кровопотери на основании показателей гематокрита может быть использован метод Мура (1956):

$$\text{Объем кровопотери} = ОЦК_{д} \times (Нт_{д} - Нт_{ф}) / Нт_{д},$$

где  $Нт_{д}$  - должный гематокрит,  $Нт_{ф}$  - гематокрит фактический.

Тем не менее, абсолютное значение кровопотери и дефицита ОЦК при остром кровотечении выявить не удастся. Это связано с несколькими факторами. Во-первых, крайне затруднительно установить исходный показатель ОЦК. Формулы теоретического расчета ОЦК по номограммам (Lorenz, Nadler, Allen, Hooper) дают лишь приблизительные значения, не учитывая конституциональных особенностей данного индивида, степени исходной гиповолемии, возрастных изменений ОЦК [5, 12]. Во-вторых, перераспределение крови к периферии и параллельное снижение удельной концентрации эритроцитов вследствие гемоделиции, а также продолжа-

ющаяся инфузионная терапия делают ОЦК у каждого конкретного больного величиной весьма вариабельной.

Используемые лабораторные методы определения величины ОЦК или даже более точный метод интегральной реографии, отражают величину ОЦК лишь в данный момент времени, тогда как достоверно установить истинную величину и, соответственно, объем кровопотери не представляется возможным.

Инвазивный мониторинг центральной гемодинамики. Простейшим методом инвазивной оценки степени гиповолемии является измерение величины центрального венозного давления (ЦВД). ЦВД отражает взаимодействие между венозным возвратом и насосной функцией правого желудочка. Указывая на адекватность наполнения полостей правого сердца, ЦВД косвенно отражает волемию организма. Следует принимать во внимание то, что на величину ЦВД оказывают влияние не только ОЦК, но и венозный тонус, способность миокарда к сокращению, функция клапанного аппарата, а также объем инфузий. Поэтому, буквально, показатель ЦВД не равнозначен показателю венозного возврата, но в большинстве случаев коррелирует с ним.

Тем не менее, по величине ЦВД можно получить ориентировочное представление о кровопотере: при уменьшении ОЦК на 10% ЦВД может не измениться; кровопотеря более 20% ОЦК сопровождается снижением ЦВД на 7 мм вод.ст. Для выявления скрытой гиповолемии при нормальном ЦВД используют измерение в вертикальном положении пациента - снижение ЦВД на 4-6 мм вод.ст. указывает на факт гиповолемии.

Во многих современных публикациях встречается показатель давления заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК), с большей степенью объективности отражающий преднагрузку левого желудочка, а значит, и венозный возврат. В норме составляющий 10+4 мм рт.ст., ДЗЛК является обязательной составляющей исследования так называемого гемодинамического профиля. Измерение ДЗЛК оказывается незаменимым при необходимости высокой скорости заместительной инфузионной терапии на фоне левожелудочковой недостаточности (например, при кровопотере у возрастных лиц) [1, 4, 13]. Измерение ДЗЛК проводится прямым методом посредством установки в ветвь легочной артерии через центральный венозный доступ и полости правого сердца катетера Swan-Ganz и соединением его с регистрирующей аппаратурой. Катетер Swan-Ganz может быть использован для измерения СВ по методу болосной термо-

дилуции. Некоторые современные мониторы (Baxter Vigilance) выполняют автоматическое непрерывное измерение сердечного выброса. Ряд катетеров снабжен оксиметрами, что позволяет осуществлять постоянный мониторинг кислородной сатурации смешанной венозной крови. Наряду с этим, катетеризация легочной артерии позволяет рассчитать индексы, отражающие работу миокарда, транспорт и потребление кислорода [14, 15].

Идея комплексной оценки гемодинамического профиля пациента, а значит кислородного транспорта, нашла свое отражение в так называемом структурном подходе к проблеме шока. Предлагаемый подход основан на анализе показателей, представленных в виде двух групп: «давление - кровоток» - ДЗЛК, СВ, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и «транспорт кислорода» - DO<sub>2</sub> (доставка кислорода), VO<sub>2</sub> (потребление кислорода), концентрация лактата в сыворотке крови. Показатели первой группы описывают ведущие нарушения центральной гемодинамики в данный момент времени в виде малых гемодинамических профилей. В случае гиповолемического шока снижение наполнения желудочков (низкое ДЗЛК), приводящее к уменьшению СВ, вызывает вазоконстрикцию и увеличение ОПСС, определяющее нарушение центральной гемодинамики отражено в таблице 1.

Таблица 1

**Основные показатели инвазивного мониторинга гемодинамики при критических состояниях**

Показатель	Нормальное значение	Острая массивная кровопотеря	Кардиогенный шок	Септический, травматический, панкреатогенный шок
ДЗЛК	15/9 мм рт.ст.	низкое	высокое	низкое
СВ	5-5,5 л/мин	низкий	низкий	высокий
ОПСС	1200-1600 дин. с. см <sup>5</sup>	высокое	высокое	низкое

Оценка транспорта кислорода. Современная концепция геморрагического шока рассматривает его как нарушение системного транспорта кислорода. В этой связи разработаны новые критерии динамической оценки статуса пострадавшего. Традиционный анализ газов крови позволяет максимально быстро получать информацию о pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH крови. Более совершенные методы, например программный пакет «Deep picture», делает возможным автоматическое определение оксигенации крови в легких, транспорт кислорода

на периферию, его потребление в тканях по уровню P50, характеризующему положение кривой диссоциации HbO<sub>2</sub>. По последнему показателю рассчитывается способность кислородного обеспечения тканей при оптимальном содержании гемоглобина. Однако сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина определяется еще и качественными особенностями самого гемоглобина, а также циркулирующими среднемолекулярными пептидами. Влияние компенсаторного сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина может быть настолько велико, что возможна компенсация гипоксемии при pаO<sub>2</sub> 40-50 торр и ниже. Постоянное неинвазивное измерение уровня периферического насыщения гемоглобина кислородом saO<sub>2</sub> как критерия кислородного транспорта стало возможным с практически повсеместным внедрением в клинику пульсоксиметрии. Тем не менее, в случае геморрагического шока показания пульсоксиметра могут быть весьма недостоверными вследствие снижения пульсового объема крови в периферических тканях на месте установки датчика в результате вазоконстрикции и артерио-венозного шунтирования.

Н.И. Пирогов в период Крымской кампании 1854 года так описывал клинические признаки травматического повреждения с острой кровопотерей: «Лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно; он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует; тело его холодно, лицо бледно, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемежками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом; дыхание тоже едва заметно...». Клиническая характеристика кровопотери, основанная на оценке уровня сознания, окраски и температуры кожных покровов, тонуса периферических вен, частоты пульса и дыхания, актуальна и в настоящее время.

Скрининговым методом оценки тяжести кровопотери является предложенный в 1967 году Альговером и Бури шоковый индекс (ШИ), представляющий собой отношение частоты сердечных сокращений к систолическому артериальному давлению [1, 4]. Чем выше индекс, тем массивнее кровопотеря и хуже прогноз. В норме индекс равен 0,5. Нарастание индекса Альговера свидетельствует о прогрессировании тяжести кровопотери (таблица 2).

Предложенные классификации острой кровопотери, основанные на анализе только лабораторных данных, оказываются несостоятельными ввиду невозможности применения их в ранние

сроки кровотечения. Более информативны методы оценки тяжести кровопотери, имеющие в своей основе анализ комплекса клинических и рутинных лабораторных критериев. Однако в одной из последних отечественных классификаций острой кровопотери, предложенной в 2002 году А.И. Воробьевым, автор подчеркивает, что именно клинические, а не лабораторные показатели должны являться определяющими в оценке тяжести кровопотери [1].

Таблица 2

**Соотношение показателей ШИ к дефициту ОЦК**

Величина ШИ	Ориентировочный дефицит ОЦК
0, 8	10%
0, 9 – 1, 2	20%
1, 3 – 1, 4	30%
1, 5	40%

В повседневной клинической практике нам более привлекательна классификация тяжести кровопотери В.К. Гостищева и М.А. Евсеева, предложенной в 2005 году и основанной как на оценке клинических критериев, так и на оценке основополагающих показателей картины красной крови [11]. Наиболее значимы клинические симптомы, отражающие реакцию организма на кровопотерю, а уровень гемоглобина по-прежнему является решающим критерием для определения показаний для трансфузии эритроцитарной массы. Классификация различает четыре степени тяжести острой кровопотери.

Легкая кровопотеря отражает величину дефицита ОЦК до 15%, при которой клинические симптомы отсутствуют, уровень гемоглобина не ниже 100 г/л, а гематокрита не менее 40%. Может иметь место ортостатическая тахикардия.

При кровопотере средней тяжести определяется ортостатическая гипотензия со снижением АД более чем на 15 мм рт.ст. и ортостатическая тахикардия с увеличением ЧСС более чем на 20 ударов в минуту. Уровень гемоглобина и гематокрит остается в пределах 80-100 г/л, 30-40% соответственно, отражая величину дефицита ОЦК в 15-25%.

Кровопотеря тяжелой степени клинически определяется признаками периферической дисциркуляции: дистальные отделы конечностей холодные на ощупь, выраженная бледность кожи и слизистых. Признаками гипотонии при систолическом АД в пределах 80-100 мм рт.ст., тахикардии с ЧСС более 100 в мин и тахипноэ с ЧДД более 25 в мин. Кроме того, нарастают явления ортостатического коллапса, диурез менее 20 мл/час. Уровень гемоглобина нахо-

дится в пределах 60-80 г/л, а гематокрит в пределах 20-30%. Данные критерии отражают 25-35% дефицита ОЦК. Кровопотеря крайней степени тяжести характеризуется нарушением сознания, глубокой гипотонией (систолическое АД менее 80 мм рт.ст.), выраженной тахикардией при ЧСС более 120 в мин и тахипноэ с ЧДД более 30 в мин. Признаки периферической дисциркуляции: анурия, уровень гемоглобина находится ниже 60 г/л, гематокрита ниже 20%, в конечном счете, отражают величину дефицита ОЦК больше 35%.

### **Выводы**

Данная классификация тяжести кровопотери представляется нам удобной именно в ургентной хирургии, как минимум, по двум причинам. Во-первых, оценка кровопотери не требует проведения сложных специальных исследований. Во-вторых, возможность определения степени кровопотери сразу же в приемном отделении позволяет решить вопрос о необходимости начала инфузионной терапии и госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии. Диагностика степени кровопотери и определение объёма заместительной терапии должны решаться хирургами совместно с реаниматологами, поскольку тяжесть постгеморрагического состояния организма является главным фактором, определяющим все дальнейшие лечебно-диагностические мероприятия. Выбор рациональной тактики лечения является прерогативой хирургов с учетом того, что тяжесть кровопотери служит важнейшим прогностическим признаком возникновения летальных исходов. Степень нарушения гомеостаза, вызванного геморрагией, и адекватность её коррекции определяет принципиальную возможность, сроки и характер неотложного оперативного вмешательства.

Структурный подход в оценке гемодинамики является информативным и позволяет контролируемо корригировать волевические расстройства. Степень кровопотери и компенсации гиповолемии в данном случае показывают ДЗЛК и СВ, периферическую вазоконстрикцию – ОПСС.

На основании показателей транспорта кислорода можно определить, что является предпочтительным для ликвидации тканевой ишемии у больного в данный момент времени: повышение сердечного выброса или /и возмещение недостатка носителя кислорода.

### **Литература**

1. Григорьев Е. В., Лебединский К. М., Щеголев А. В., и др. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;1:5-24. [Grigor'ev EV,

Lebedinskij KM, Shhegolev AV, et al. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adult patients. *Anesthesiology and resuscitation*. 2020;1;5-24. (In Russ.)] doi.org/doi.org/10.17116/anaesthesiology.20200115.

2. Стяжкина С. Н., Макишаква Н.П. Коморбидность как проблема современной медицины. *Academy*. 2017;1;6(21);81-83. [Stjazhkina SN, Makshakova NP. Comorbidity as a problem of modern medicine. *Academy*. 2017;1;6(21);81-83. (In Russ.)]

3. Cannon J. Hemorrhagic Shock. *N. Engl. J. Med*. 2018;378(4);1850-1853. doi: 10.1056/NEJMc1802361.

4. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., и др. Клинические рекомендации МЗ РФ. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. 2018. с. 70. [Zabolotskih I, Sin'kov S, Lebedinskij K, et al. *Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Perioperative management of patients with disorders of the hemostasis system*. 2018. p. 70. (In Russ.)]

5. Кудрявцев Б. П., Саввин Ю. Н., Краснов С. А., и др. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с повреждениями живота и органов брюшной полости в чрезвычайных ситуациях: клинические рекомендации ВЦМК по оказанию медицинской помощи пострадавшим с острой кровопотерей в чрезвычайных ситуациях. Москва, 2015. с. 41. [Kudrjavcev B, Savvin Ju, Krasnov S, et al. *Clinical guidelines for the provision of medical care to victims with injuries of the abdomen and abdominal organs in emergency situations: clinical recommendations of the VTsMK on the provision of medical care to victims with acute blood loss in emergency situations*. Moscow, 2015. p. 41. (In Russ.)]

6. Annual Report 2021 - Trauma Register DGU® [Электронный ресурс]. Available at: <http://www.traumaregister-dgu.de>.

7. Ярочкин В.С., Панов В.П., Максимов П.И. Острая кровопотеря. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. с. 363. [Jarochkin V.S., Panov V.P., Maksimov P.I. *Acute bleeding*. Moscow: Medical Information Agency, 2004. p. 363. (In Russ.)]. ISBN 5-89481-250-X.

8. Шевалаев Г. А., Власов А. П., Сорокин О. И. Травматическая болезнь: коагуляционно-литический дистресс-синдром. Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении: материалы Всеросс. конф. в рамках 3-го съезда врачей неотл. медиц. (к 125-летию С.С. Юдина). Москва, 2016: 126-7. [Shevalaev G, Vlasov A, Sorokin O. *Traumatic disease: coagulation-lytic distress syndrome. Provision of emergency medical and emergency medical care to the wounded and injured during mass admission: materials of Vseross. conf. within the framework of the 3rd Congress of Physicians medical (to the 125th anniversary of S.S. Yudin)*. Moscow, 2016:126-127. (In Russ.)]

9. Schoeneberg C, Schilling M, Keitel J, et al. Schoeneberg Guideline on Treatment of Polytrauma/Severe Injuries - An Approach for Validation by a Retrospective Analysis of 2304 Patients (2002-2011) of a Level 1 Trauma Centre. *ZentralblChir*. 2017;142(2);199-208. doi: 10.1055/s-0033-1360225.

10. Жибурт Е. Б., Чемоданов И. Г., Аверьянов Е. Г., и др. Бенчмаркетинг переливания крови в субъектах Российской Федерации. Менеджер

здравоохранения. 2017;10;60-64. [Zhiburt EB, Chemodanov IG, Aver'janov EG, et al. Benchmarking of blood transfusion in the subjects of the Russian Federation. *Health manager*.2017;10;60-64. (In Russ.)].

11. Евсеев М. А. Оценка тяжести кровопотери в хирургической практике. Часть I. ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) Управления делами Президента РФ [Evseev M. Evaluation of the severity of blood loss in surgical practice. Part I. FGBU "Clinical Hospital No. 1" (Volynskaya) of the Administration of the President of the Russian Federation. 2016. (In Russ.)] [электронный ресурс]. 2016. Режим доступа: URL: <https://volynka.ru>.

12. Park S., Seo K., Karm M. Perioperative red blood cell transfusion in orofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017;17(3);163-181. doi: 10.17245/jdapm.2017.17.3.163.

13. García-Roa M., Vicente-Ayuso M., Bobes A., et al. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus*. 2017;15(3);222-231. doi: 10.2450/2017.0345-16.

14. Garneski S., Hamilton D. Assay of Clotting Ability Accurately Predicts Need for Transfusion in Trauma Patients: American College of Surgeons [Электронный ресурс]. 2017. Available at: <https://www.facs.org/media/press-releases/2017/clotting051517>.

15. Bayer J, Lefering R, Reinhardt S. Thoracic trauma severity contributes to differences in intensive care therapy and mortality of severely injured patients: analysis based on the TraumaRegister DGU®. *World J Emerg Surg*. 2017;12:43. doi: [10.1186/s13017-017-0154-1].172.

### Резюме

**Землянский И.Л.** Кровопотеря. Современные методы диагностики.

Кровотечение является актуальной проблемой неотложной хирургии. В работе изучена оценка ОЦК и его дефицита по гематологическим и клиническим параметрам, возможность контроля эффективности комплексной гемостатической терапии. Определены основные направления тактики ведения пострадавшего с кровопотерей, дифференцированного подхода к лечебно-диагностическим мероприятиям, которые позволяют повысить качество и своевременность устранения гиповолемии, улучшить результаты гемостатической терапии и оптимизировать сроки хирургического лечения.

**Ключевые слова:** кровопотеря, объем циркулирующей крови, заместительная терапия.

### Summary

**Zemlyansky I.L.** Blood loss. Modern diagnosis methods.

Bleeding is an urgent problem in emergency surgery. The paper studied the assessment of BCC and its deficiency by hematological and clinical parameters, the possibility of monitoring the effectiveness of complex hemostatic therapy. The main directions of the tactics of managing a patient with blood loss, a differentiated approach to treatment and diagnostic measures, which allow improving the quality and timeliness of eliminating hypovolemia, improving the results of hemostatic therapy and optimizing the timing of surgical treatment, are determined.

**Key words:** blood loss, circulating blood volume, replacement therapy.

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

**ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВПР У ПАЦИЕНТОВ  
С ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**А.С. Бисов, Г.П. Победенная, А.В. Корецкий, Ю.И. Вагина,  
Т.А. Скиба**

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

**Введение**

Коморбидность или сочетание у одного пациента нескольких заболеваний является характерной чертой современной медицины. Сочетание заболеваний изменяет течение каждого из них и негативно влияет на исходы и прогноз.

Внегоспитальная пневмония (ВП) – широко распространенное заболевание, тяжесть течения которого и исходы существенно зависят от коморбидных состояний у больного [1], может самостоятельно вызывать тяжелые осложнения со стороны органов и систем, в т.ч. со стороны сердца даже у предварительно молодых и здоровых людей [2]. Заболеванием, симптомами которого периодически испытывают до 40-50% взрослого населения, и доля которого в структуре полиморбидности составляет 4,9%, является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ГЭРБ [3,4]. Коморбидную ГЭРБ у больных с ВП часто недооценивают в ее влиянии на течение последней.

Тем не менее, именно ГЭРБ, по данным многих исследователей сама является одним из факторов, провоцирующих возникновение ВП [5]. Известно, что при ГЭРБ обнаружены нарушения в состоянии неспецифического иммунитета с нарушениями в активности различных видов макрофагов – М1 или М2, что приводит к активации различных звеньев иммунного ответа, изменению баланса между клеточным и гуморальным звеньями специфического иммунного ответа [4]. В свою очередь, этот факт, наряду с нарушениями в иммунной системе при ВП, может иметь существенное значение в формировании ее ранних и отдаленных осложнений. Макрофагальное участие в системном воспалении

стимулирует не только продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, но также активирует прооксидантные процессы с образованием свободных радикалов (супероксиданиона, синглетного кислорода и др.), имеющих значительное повреждающее действие. Системное воспаление при ВП, усиленное дисбалансом иммунной системы при ГЭРБ, может способствовать формированию осложнений, в т.ч. и со стороны сердечно-сосудистой системы. Поражение сердечно-сосудистой системы, осложняющее течение пневмонии, определяет опасность исходов заболевания [2]. Кроме того, нетипичная симптоматика при ВП, сочетанной с ГЭРБ, со стороны сердца может маскироваться под внепищеводные кардиальные проявления ГЭРБ, которые часто имеют место [6], что затрудняет своевременную диагностику поражения сердца. Начальные проявления сердечной недостаточности при ВП зачастую трудно дифференцировать от дыхательной недостаточности из-за сходного симптома – одышки. Поэтому важное значение имеет определение ранних маркеров функциональной недостаточности сердца при сочетанном течении ВП и ГЭРБ. Информативным ранним маркером вовлечения ткани миокарда в воспалительный процесс рассматривают мозговой натрийуретический пептид (МНУП -BNP) [7]. По данным современных исследований, уровень BNP связан с уровнем смертности от ВП. Запускающим фактором в повышении уровня BNP при ВП, рассматривают активацию воспалительного процесса, окислительный стресс и несоответствие потребления и насыщения сердечной мышцы кислородом. Кроме того, висцеро-висцеральный рефлекс, связанный с хаотичными непропульсивными движениями нижней трети пищевода, может быть ответственным за развитие ишемии миокарда [3]. Концентрация МНУП повышается параллельно увеличению перегрузки миокарда желудочков (правого или левого) объемом или давлением, т. е. давление заполнения камер. Значения BNP менее 100 пг/мл, а NT-proBNP – менее 300 пг/мл с большой вероятностью ее исключают. С другой стороны, МНУП отображает повышение давления и в правых камерах, таким образом, его содержание в крови может повышаться при легочной гипертензии, ТЭЛА и легочном сердце [8]. Этот биомаркер также может быть использован в качестве полезного индикатора тяжести ВП [9], а также может помочь оценить влияние сопутствующей ГЭРБ на течение ВП. Вот почему изучение содержания МНУП при ВП, сочетан-

ной с ГЭРБ, позволит своевременно предусмотреть и предупредить развитие осложнений двух болезней.

**Цель исследования** – изучить содержание мозгового натрийуретического пептида у больных с ВП, сочетанной с ГЭРБ.

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

Исследованию подлежали 47 пациентов с внегоспитальной ВП в среднем возрасте ( $43,4 \pm 3,2$ ) года, в том числе 26 мужчин и 21 женщина. У всех больных ВП была нетяжелого течения. Среди пациентов с пневмонией у 24 была диагностирована ГЭРБ (основная группа), у 23 больных симптоматика ГЭРБ не отмечалась (группа сравнения). Диагностика и лечение ВП и ГЭРБ у пациентов осуществлялись в соответствии с существующими рекомендациями [10]. Помимо рутинных методов (клинический анализ крови и мочи, уровень С-реактивного белка СРБ, рентгенография, при показаниях – компьютерная томография), всем пациентам определяли уровень прокальцитонина (В-R-A-N-M-S PCT-Q, Германия) на старте терапии и мозговой натрийуретический пептид до и перед выпиской с помощью тест-системы NTproBNP методом иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», РФ). Лечение пациентов осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями «Внебольничная пневмония у взрослых» (Код МКБ: J13-J16, J18, 2021 год).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета лицензионных программ „Microsoft Excel” и „Statistica” (2007). При статистической обработке материала вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ), ее ошибку ( $m$ ). При нормальном распределении количественных показателей достоверность отличий средних величин двух выборок оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ). При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени ее силы определяли коэффициент линейной корреляции ( $r$ ).

Контрольную группу составили 34 здоровых добровольца в таком же возрастном и гендерном составе.

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

У всех пациентов при поступлении отмечались общеинтоксикационный синдром с лихорадкой до фебрильных цифр, потливостью, общей слабостью, головной болью без четкой локализации, респираторный синдром с одышкой при небольшой физической нагрузке, кашлем и отделением мокроты гнойного или слизисто-

гнойного характера преимущественно в дневные часы, а также астенический синдром. У больных основной группы кашель с мокротой слизисто-гнойного характера отмечался не только в дневные часы, но и в ночное время, иногда имел приступообразный характер, а также имели место отрыжка воздухом и иногда – съеденной пищей, кислый вкус во рту.

При перкуссии у больных основной группы обнаруживали участок притупления в правом легком у 19 человек основной группы, в левом – у 5, при аускультации в этих отделах выслушивали крепитацию. В группе сравнения перкуторные изменения в правом легком обнаруживались в 17 случаях, в левом легком – у 6 больных. В анализах крови отмечали нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево в обеих группах: в основной количество нейтрофилов составляло  $(11,2 \pm 1,2) \times 10^9/\text{л}$ , в группе сравнения –  $(11,6 \pm 1,7) \times 10^9/\text{л}$ . При исследовании СРБ отмечалась некоторая тенденция к повышению в основной группе: его уровень достигал  $15,6 \pm 0,9$  мг/л и был выше, чем в контрольной группе ( $2,6 \pm 0,3$ ) мг/л в 6 раз, в группе сравнения –  $(14,8 \pm 1,2)$  мг/л или в 5,7 раз выше условной нормы ( $p < 0,01$ ). Уровень прокальцитонина в основной группе составлял  $(0,8 \pm 0,04)$  мкг/л, в группе сравнения ( $0,7 \pm 0,08$  мкг/л) при таковом у практически здоровых ( $0,3 \pm 0,05$ ) мкг/л.

При рентгенологическом обследовании выявлялся очаг инфильтрации в правом или левом легком. При спирометрическом исследовании у пациентов основной группы отмечалось снижение ЖЕЛ до  $(71,1 \pm 5,3)$  % или на 15,4% от аналогичной в контрольной группе ( $84,6 \pm 4,3$ )%, ОФВ<sub>1</sub> - до  $(76,4 \pm 3,1)$ % или на 9,8% от таковой у практически здоровых ( $84,7 \pm 4,8$ )%. У всех пациентов диагностировалась дыхательная недостаточность I степени. В группе сравнения ЖЕЛ несущественно отличалась от аналогичной в основной группе ( $72,0 \pm 5,2$ )%, была сниженной от контрольной группы на 15,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно при отсутствии изменений ОВФ1 ( $86,4 \pm 3,4$ )%.

Сатурация кислорода в группах исследуемых не отличалась и составляла в основной группе ( $97,4 \pm 2,1$ )% и в группе сравнения ( $97,1 \pm 1,9$ )% при таковой в контрольной группе ( $97,4 \pm 1,6$ )%.

После проведения лечения у всех больных было отмечено улучшение общего самочувствия: нормализация температуры тела, урежение частоты эпизодов кашля с отделением мокроты слизистого характера в небольшом количестве. Однако, пациенты основной группы продолжали жаловаться на частые эпизоды сухого

приступообразного кашля в ночное время, отрыжку и поперхивание кислым содержимым ротовой полости, а также кислый вкус во рту и ощущение жжения на языке и задней стенке глотки.

При спирометрическом исследовании у больных основной группы отмечена положительная динамика: ЖЕЛ увеличилась до  $(83,2 \pm 3,4)\%$ , ОФВ<sub>1</sub> возрос до  $(81,4 \pm 2,7)\%$ , однако, у 5 больных (20,8%) - остался ниже 80%. В группе сравнения ЖЕЛ достигла  $(86,7 \pm 2,9)\%$ , ОФВ<sub>1</sub> -  $(85,3 \pm 2,2)\%$ . При лабораторном обследовании к выписке показатели клинического анализа крови соответствовали условной норме, снижались показатели СРБ: в основной группе до  $(7,4 \pm 0,6)$  мг/л или в 2,1 раза от исходного, однако остались выше, чем у здоровых в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) и выше, чем в группе сравнения  $(6,1 \pm 0,5)$  мг/л в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). При биохимическом исследовании крови у пациентов основной группы и группы сравнения концентрация МНУП существенно не отличалась от контрольных значений  $(104,2 \pm 6,3)$  пг/мл, равняясь соответственно  $(103,8 \pm 4,7)$  пг/мл и  $(104,6 \pm 3,9)$  пг/мл.

Перед выпиской уровень МНУП в основной группе составлял  $125,6 \pm 9,7$  пг/мл, был выше, чем исходный и в группе сравнения, в 1,2 раза  $(106,9 \pm 11,2)$  пг/мл и также в 1,2 раза выше, чем у лиц контрольной группы. При этом концентрация МНУП позитивно коррелировала с показателем СРБ, образуя корреляционную связь средней силы ( $r = 0,512$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем дыхательной недостаточности по данным показателя ЖЕЛ ( $r = 0,413$ ,  $p < 0,05$ ) и образовала слабую отрицательную связь с сатурацией кислорода ( $r = -0,309$ ,  $p < 0,05$ ).

Повышение концентрации МНУП у пациентов с ВП, сочетанной с ГЭРБ, можно оценивать как предиктор формирования сердечной недостаточности на фоне воспалительного поражения сердечной мышцы, что согласуется с другими исследованиями этого маркера при ВП [11]. При этом следует отметить, что даже низкоинтенсивное воспаление, сопровождающее ГЭРБ, обладает потенцирующим эффектом на системный воспалительный ответ у больных с ВП, что сопровождается повышением маркеров вовлечения сердечной мышцы в системное воспаление, может быть ответственным за развитие осложнений в виде сердечной недостаточности при таком сочетании [12] и требует коррекции.

### **Выводы**

1. Течение ВП, сочетанной с ГЭРБ, кроме интоксикационного, и астенического синдромов, сопровождается более выраженным

респираторным синдромом с частым появлением ночных эпизодов кашля и диспепсическими проявлениями. На фоне терапии, наряду с улучшением общего самочувствия и клинических, лабораторных и инструментальных данных, к выписке в основной группе сохраняются эпизоды ночного кашля с менее выраженной динамикой ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>.

2. При отсутствии разницы в клинических, биохимических и инструментальных характеристиках ВП, сочетанной с ГЭРБ, в начале заболевания, у пациентов сохранялся более выраженным системный воспалительный синдром с повышенным уровнем СРБ в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) сравнительно с больными с ВП без ГЭРБ.

3. У больных основной группы и группы сравнения к выписке отмечается повышение уровня МНУП в 1,2 раза по сравнению с пациентами без ГЭРБ.

4. Спирометрические данные и биохимические: сохраняющийся более значительно повышенным уровень СРБ и повышение концентрации МНУП требуют дальнейшего углубленного обследования и наблюдения за пациентами, перенесшими ВП в сочетании с ГЭРБ и своевременной коррекции.

#### Литература

1. Гизатуллина Э.Д. Анализ летальных случаев при внебольничной пневмонии в стационарах республики Татарстан в 2015 г. Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.: ДизайнПресс, 2016:115-116. [Gizatullina E.D. Analysis of fatal cases of community-acquired pneumonia in hospitals of the Republic of Tatarstan in 2015. Proceedings of the Congress. XXVI National Congress on Diseases of the Respiratory System. M.: DizaynPress, 2016:115-116 (in Russ.).]

2. Гусев Р.В., Иванов В.В., Кузьмич В.Г. Оценка осложнений внеблнничной пневмонии у военнослужащих по призыву после вакцинации «Гриппол плюс». Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.: ДизайнПресс, 2016: 98. [Gusev R.V., Ivanov V.V., Kuzmich V.G. Evaluation of complications of extrapulmonary pneumonia in conscripts after vaccination "Grippol Plus". Proceedings of the Congress. XXVI National Congress on Respiratory Diseases. Moscow: DizaynPress, 2016: 98]

3. Ларина В.Н., Бондаренкова А.А., Лунев В.И., Головки М.Г. Внепищеводные симптомы гастроэзофагальной рефлюксной болезни, как проявления полиморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 166(6):4-8. [Laryna V.N., Bondarenkova A.A., Lunev V.I., Golovko M.G. Extrasophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease as manifestations of polymorbidity. Experimental and clinical gastroenterology. 2019; 166(6):4-8]. doi: 10.31146/1682-8658ecg-166-6-4-8.

4. Лямина С.В., Маев И.В., Кладовикова О.В., Мальшиев И.Ю. Клеточные

и молекулярные механизмы воспаления слизистой оболочки пищевода при различном клиническом течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений. *Терапевтический архив*. 2018; 2:79–84. [Lyutina S.V., Maev I.V., Kladovukova O.V., Malyshev I.Yu. Cellular and molecular mechanisms of inflammation of the esophageal mucosa in various clinical courses of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Therapeutic archive*. 2018; 2:79–84 (in Russ.)]

5. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Михеева О.М. Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):15-19. [Komissarenko I.A., Levchenko S.V., Mykheeva O.M. Use of proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease on the background of ischemic heart disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):15-19 (in Russ.)]

6. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Кардиологические проблемы у больных гастроэнтерологического профиля. *Терапия*. 2017; 3(13):43-48. [Lazebnyk L.B., Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Cardiological problems in patients with a gastroenterological profile. *Therapy*. 2017; 3(13):43-48 (in Russ.)]

7. Thomas-Rüddel D, Winning J, Dickmann P, Ouart D, Kortgen A, Janssens U. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020. *Anaesthesist*. 2020;4:225–235.

8. Долецкий А.А., Шекочихин Д.Ю., Максимов М.Л. Дифференциальный диагноз одышки в клинической практике. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;2: 458. [Doletsky A.A., Shchekochikhin D.Yu., Maksimov M.L. Differential diagnosis of shortness of breath in clinical practice. *breast cancer Mother and child*. 2022;2: 458 (in Russ.)]

9. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev.Esp.Cardiol*. 2020. 10.1016/j.recesp.2020.09.017

10. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. М: М, 2013. 20 с. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Gastroesophageal reflux disease. Recommendations for diagnosis and treatment. М: М, 2013. 20 p. (in Russ.)]

11. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4140. [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4140 (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>

12. Sorrentino S, Cacia M, Leo I. et al. B-type natriuretic peptide as biomarker of Covid-19 disease severity – a meta-analysis. *J. Clin. Med*.2020;9(9):2957. [doi.org/10.3390/jcm9092957](https://doi.org/10.3390/jcm9092957)

### Резюме

**Бисов А.С., Победенная Г.П., Корецкий А.В., Вагина Ю.И., Скиба Т.А.** Значение определения ВНР у пациентов с внегоспитальной пневмонией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Рост числа пациентов с внегоспитальной пневмонией (ВП), сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), привлекает внимание к

такому сочетанию, т.к., взаимовлияние болезней может обусловить развитие серьезных осложнений со стороны других органов и систем. Маскирование частых осложнений ВП со стороны сердца симптоматикой ГЭРБ может привести к поздней диагностике поражения сердца. Целью работы было изучить динамику мозгового натрийуретического пептида (МНУП) как раннего маркера поражения сердца. Исследование проведено у 47 пациентов с внегоспитальной ВП нетяжелого течения в среднем возрасте (43,4±3,2) года. Основную группу составили 24 больных с ВП, сочетанной с ГЭРБ, группу сравнения - 23 больных без ГЭРБ. Диагностика и лечение ВП и ГЭРБ у пациентов осуществлялись в соответствии с существующими рекомендациями. Наряду с рутинными методами обследования, всем больным при поступлении и при выписке определяли уровень МНУП в сыворотке крови. В начале наблюдения, кроме симптоматики ГЭРБ, группы существенно не различались по исследованным показателям, уровень МНУП в обеих группах был в пределах нормы. Перед выпиской у пациентов основной группы сохранялся приступообразный сухой кашель в ночные часы, сниженный показатель ОФВ<sub>1</sub>, повышенным уровнем СРБ в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) сравнительно с больными с ВП без ГЭРБ и отмечалось повышение уровня МНУП в 1,2 раза по сравнению с пациентами без ГЭРБ. Спирометрические данные и биохимические: сохраняющийся более значительно повышенный уровень СРБ и повышение концентрации МНУП требуют дальнейшего углубленного обследования и наблюдения за пациентами, перенесшими ВП в сочетании с ГЭРБ и своевременной коррекции.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, ГЭРБ, мозговой натрий-уретический пептид.

#### Summary

**Bisov A.S., Pobedyonnaya, Vagina Yu.I., Koretsky A.V., Skiba T.A.**

Significance of BNP detection in patients with community-acquired pneumonia associated with gastroesophageal reflux disease.

An increase in the number of patients with community-acquired pneumonia (CAP), combined with gastroesophageal reflux disease (GERD), draws attention to this combination, because the mutual influence of diseases can cause the development of serious complications from other organs and systems. Masking the frequent complications of CAP on the part of the heart by the symptoms of GERD can lead to late diagnosis of heart disease. The aim of this work was to study the dynamics of brain natriuretic peptide (BNP) as an early marker of heart damage. The study was conducted in 47 patients with non-severe out-of-hospital CAP at an average age of 43.4±3.2 years. The main group consisted of 24 patients with CAP associated with GERD, the comparison group - 23 patients without GERD. Diagnosis and treatment of CAP and GERD in patients were carried out in accordance with existing recommendations. Along with routine examination methods, the level of BNP in the blood serum was determined for all patients at admission and at discharge. At the beginning of the observation, except for the symptoms of GERD, the groups did not differ significantly in terms of the parameters studied, the level of BNP in both groups was within the normal range. Before discharge, the patients of the main group had paroxysmal dry cough at night, decreased FEV<sub>1</sub>, elevated CRP levels by 1.2 times ( $p < 0.05$ ) compared with patients with CAP without GERD, and there was an increase in the level of BNP by 1.2 times compared with patients without GERD. Spirometry and biochemical data: a more significantly elevated level of CRP and an increase in the concentration of BNP require further in-depth examination and monitoring of patients who underwent CAP in combination with GERD and timely correction.

**Key words:** community-acquired pneumonia, GERD, brain natriuretic peptide.

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

**ВЛИЯНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ПАРАМЕТРЫ ДАВЛЕНИЯ КРОВИ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.В. Сочилин, Р.А. Джоджуа  
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» МЗ ДНР

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания - одни из самых частых и серьезных сопутствующих заболеваний, развивающихся у больных ХОБЛ пылевой этиологии, влияющих на качество и продолжительность жизни этих [5]. Артериальная гипертензия (АГ) наряду с ишемической болезнью сердца является наиболее частой синтропией у больных пылевой ХОБЛ и нередко превышает 50% [5].

Классическая легочная гипертензия, как правило развивается на поздних стадиях ХОБЛ [2]. Она формируется постепенно вследствие спазма мелких артерий и дисфункции сосудистого эндотелия, индуцированного воздействием гипоксии, который, в конечном счете, приводит к органическим изменениям - вначале к гиперплазии интимы, а позднее гипертрофии/гиперплазии гладкомышечного слоя и последующего склерозирования [3]. В результате чего, потенциально обратимая гипертензия на ранних стадиях, становится необратимой и прогрессирующей, на более поздних. Именно поэтому на ранних этапах формирования легочной гипертензии она является потенциально обратимым состоянием, однако в последующем, по мере присоединения органических механизмов, становится постоянной и прогрессирующей.

Важность воздействия комплекса механизмов при использовании реабилитационных мероприятий, позволяет улучшить некоторые показатели перфузионной способности легких и состояния альвеолярно-капиллярного кровообращения, во многом определяющих темпы формирования легочной гипертензии.

**Цель исследования:** изучить влияние двух реабилитационных режимов на величину среднего давления в легочной артерии у

гипертензивных больных пылевой ХОБЛ.

**Материал и методы исследования**

В исследование включено 108 гипертензивных пациентов (все мужчины) с пылевой ХОБЛ в возрасте от 46 до 64 лет.

Критериями включения в исследование были АГ 1-2 стадии и 1-3 степени, пылевая ХОБЛ 2-3 стадии в стадии затихающего обострения и начинающейся ремиссии.

Критерии исключения: период обострения респираторной патологии, гнойный характер мокроты, лихорадка, необходимость в назначении антибактериальных средств, выраженный бронхообструктивный синдром, требующий назначения парентеральных кортикостероидов, неэффективность бронхолитиков, выраженная легочная недостаточность, среднее систолическое давление крови в легочной артерии более 40 мм рт.ст., АГ 3 стадии, медикаментозно плохо контролируемая АГ, гипертензивный криз.

Методом случайной выборки больные были распределены в 2 группы наблюдения, гомогенные по полу (все мужчины) ( $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,92$ ), возрасту ( $t=0,32$ ,  $p=0,54$ ), длительности и тяжести ХОБЛ ( $t=0,81$ ,  $p=0,20$  и  $\chi^2=0,41$ ,  $p=0,35$  соответственно), стадии ( $\chi^2=0,31$ ,  $p=0,69$ ) и степени АГ ( $\chi^2=0,27$ ,  $p=0,60$ ) (табл. 1).

Таблица

**Влияние разных реабилитационных режимов на параметры легочной гипертензии у гипертензивных больных ХОБЛ пылевой этиологии**

Параметры легочной гипертензии	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=40)
		1-я (n=55)	2-я (n=53)	
Нормальное систолическое давление в системе ЛА	I	24(43,6%) <sup>3</sup>	24(45,3%) <sup>3</sup>	40(100%)
	II	23(41,8%) <sup>3</sup>	27(50,9%) <sup>123</sup>	
Начальная (минимальная) ЛГ (25-30 мм рт.ст.)	I	25(45,5%)	24(45,3%)	-
	II	26(47,3%)	22(41,5%) <sup>12</sup>	
Умеренная ЛГ (30-50 мм рт.ст.)	I	6(10,9%)	5(9,4%)	-
	II	6(10,9%)	4(7,5%) <sup>2</sup>	
Средние значения систолического давления в легочной артерии (мм рт.ст.)	I	35,2±0,09 <sup>3</sup>	35,7±0,17 <sup>3</sup>	15,0±0,06
	II	32,1±0,06 <sup>13</sup>	29,4±0,11 <sup>13</sup>	

**Примечания:** 1. Этапы обследования: I – исходно и II – через 20 дней; 2.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями между этапами обследо-

вания статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Пациенты группы 1 (n=55) получали только базисный комплекс реабилитационных мероприятий, а представители группы 2 (n=53) дополнительно сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ). Средний возраст пациентов в группах наблюдения составил  $48,8 \pm 0,50$  и  $48,5 \pm 0,2$  лет соответственно. Возраст начала пылевой ХОБЛ в группах больных равнялся  $42,5 \pm 0,31$  и  $42,1 \pm 0,25$  года соответственно. Доминирующей была 2 стадия ХОБЛ (у 74,5 и 75,5% больных соответственно). 3 стадия ХОБЛ зафиксирована только у каждого 4-го пациента (у 25,5 и 24,5% соответственно). Дебют АГ по времени опережал сроки появления ХОБЛ. Среди больных доминировали клинические проявления 2 степени АГ у 76,3 и 79,2% соответственно.

Группа контроля включала 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста ( $48,2 \pm 0,17$  лет).

Базисный комплекс реабилитации включал «сердечный коктейль», состоящий из шиповника – 100 мл; пустырника – 25 мл; корня валерианы – 25 мл; боярышника – 15 мл; мяты перечной – 10 мл и дистиллированной воды – 1000 мл. Такой комплекс трав позволял позитивно воздействовать на процессы возбуждения, при наличии невротических проявлений, тахикардального синдрома, избыточной возбудимости. При гиперadreнергическом типе невротического синдрома проводили стресс-лимитирующий комплекс: электросон или магнитотерапию. На фоне преобладания депрессивных явлений использовали стресс-индуцирующие факторы в малых дозировках – синусные модульные токи, диадинамические токи, франклинизацию, дарсонвализацию, лазеротерапию.

При невротическом синдроме по гиперadreнергическому типу седативное действие достигали проведением электрофореза натрия бромидом или растворов транквилизаторов на задне-шейную и «воротниковую» область по Щербану или по ходу срединного нерва (С3-Т2 и ладонную поверхность предплечья). При гиперкинетическом синдроме и тахикардии дополнительно выполняли ежедневный электрофорез с 0,1% раствором обзидана или магния сульфата на межлопаточную область с плотностью гальванического тока до  $0,05 \text{ мА/см}^2$  и экспозицией 20 минут №10.

В начальных стадиях АГ проводили электросон по глазнично-сосцевидной методике, с частотой от 5 до 20 Гц в начале и до 60-80 Гц в конце курса, пороговой силой тока, экспозицией от 20 до 40 минут ежедневно или через день, на курс 15-20 процедур. При центральной электроанальгезии у больных с цефалгическим синдромом применяли методику лобно-сосцевидную или лобно-затылочную с индивидуально подбираемой силой тока (в среднем 0,4-1,2 мА), при частоте 150-200 Гц до пороговой (к концу курса 800-1000 Гц), переменной скважностью, длительностью импульсов 0,15-0,2 мс, экспозицией от 15 до 60 минут, 10-12 процедур, ежедневно или через день.

Патогенетически обоснованным считается использование магнитотерапии при гиперadrenergическом варианте: битемпорально, на воротниковую зону и проекцию надпочечников. Индукторы устанавливают контактно на кожу, режим непрерывный, интенсивность до 20 мТл, экспозиция до 15 минут, ежедневно, 10-12 процедур.

Проводили массаж головы, шеи, воротниковой и предсердечной области, грудного отдела позвоночника, зоны иннервации срединного нерва.

Всем больным проводили щадящую кинезотерапию направленную на уменьшение невротических проявлений, улучшение отделения мокроты, снижение частоты пульса. Для этого использовали лечебную гимнастику, занятия на тренажерах, дозированную ходьбу, массаж. Занятия лечебной гимнастикой проводили групповым способом в положениях сидя и стоя, назначая с крупных и средних мышечных групп, темп медленный и средний, их отношение к дыхательным – 3:1, число повторений 4-6 раз.

Наиболее эффективна рефлексотерапия в I-II стадии АГ. Основные точки воздействия: С7, V15, VB20, VB21, VB38, F2, F3, F14, MC6, MC7, E36, RP6, TR5, TR20.

Зоны массажа: паравертебральные сегменты шеи, головы и воротниковой зоны, длительность – 10-15 мин, курс лечения – 20 процедур.

Рентгенография органов грудной полости проводилось по стандартной методике.

Для ИНБГТ использовали установку «Био-Нова 204AF» (производство научно-технического объединения «Био-Нова», Москва, Россия) с индивидуальным заданием и индикацией программ дыхания.

Первый сеанс гипокситерапии проводили в присутствии врача. После включения прессорного блока, сжатый воздух поступал

в газораспределительное устройство. Через 2-3 минуты проводили проверку правильности конвенции кислорода. Регулятором выставляли концентрацию 10%. Стрелка индикатора при этом занимала положение на зеленом секторе прибора, что свидетельствовало о правильности установки. Далее устанавливали требуемую концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе. Для этого, на пульте тумблером производили переключение между возможными 8 программными режимами гипокситерапии. В алгоритме программ заложена различная продолжительность дыхания атмосферным воздухом и газовой смесью, а также их последовательность. Наиболее простыми («легкими») считаются программы 1-3, которые могут применяться при проведении начального периода реабилитации. Программы от 4 до 6 – «умеренными». Программы 7-8 являются «основными», которые используются после достижения определенной адаптации к гипоксии при проведении программ 1-3 и 4-6. Длительность стандартного сеанса составляла 60 минут. После выбора программы и запуска сеанса, на пульте появлялась информация с указанием временного отсчета, фазы вдоха/выдоха, периода дыхания газовой смесью (в дыхательной маске) и периода дыхания атмосферным воздухом (без маски). Во время сеанса пациент прочно фиксировал маску на лице, а медсестра следила за отсутствием подсоса воздуха и за индикацией приборов.

Перед началом процедуры гипокситерапии проводили пробу Штанге, по результатам которой определяли продолжительность компонентов гипоксического цикла, а именно, продолжительность дыхания гипоксической смесью и дыхания атмосферным воздухом. Так, при задержке дыхания до 10 секунд время одного гипоксического цикла составляло 2 минуты, от 10 до 20 секунд - 3 минуты, от 20 до 30 секунд - 4 минуты. В случае задержки дыхания более 30 секунд продолжительность гипоксического цикла составляла 5 минут. В дальнейшем выполняли трехступенчатый гипоксический тест, включающий дыхание в течение 5-ти минут газовой смесью с 16% кислорода на первой ступени, затем с 14% насыщением кислородом на второй, а при удовлетворительной переносимости (сатурация кислорода выше 86%) - с 12% кислорода на третьей ступени.

В период вдыхания гипоксической смеси в маске оксигенация крови колебалась от 85% до 80%, что являлось показателем оптимальной продолжительности компонентов цикла гипоксии. В пе-

риод нормоксии (дыхание атмосферным воздухом без маски), сатурация снова возрастала до исходных значений (95-100%).

Наблюдение было разделено на 2 этапа. На этапе I проводился сбор жалоб, объективное исследование, выполняли комплекс лабораторных, функциональных и инструментальных исследований. После этого методом случайной выборки пациент рандомизировался в одну из групп и ему назначался один из режимов реабилитации (с ИНБГТ или без нее). На этапе II выполняли повторную оценку состояния после 20-ти дневного режима реабилитации.

Средне систолическое давление в системе легочной артерии вычисляли по транстрикуспидальному градиенту давления [1] при выполнении трансторакальной эхокардиографии (эхокардиограф «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. При нормальном распределении для сравнения аналогичных показателей использовали критерий Стьюдента. Для равнения качественных показателей определяли величину  $\chi^2$ . За уровень значимости ( $p$ ) принимали величину  $p < 0,05$ .

### **Полученные результаты и обсуждение**

Главный диагностический критерий легочной гипертензии среднее давление в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое [6]. Легочная гипертензия развивается вторично по отношению ХОБЛ и связана с эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием легочных сосудов, которые развиваются вследствие активации оксидативного стресса, увеличения выработки провоспалительных цитокинов и протромботических медиаторов, многие из которых находятся под контролем ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [4]. Основное значение в механизме развития эндотелиальной дисфункции при формировании легочной гипертензии имеет окислительный стресс и системное воспаление с продукцией провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, которые подавляют активность оксида азота и увеличивают синтез вазоконстрикторов (эндопероксидов, эндотелинов, ангиотензина II) [7]. Системная и тканевая гипоксия вызывает структурные изменения эндотелиальных клеток, нарушает их функцию, антитромбогенную активность эндотелия (гиперпродукция тромбксана и снижение простаглицлина) [8].

При исходном транстрикуспидальном изменении градиента давления оказалось, что только у 43,6 и 45,3% больных АГ и ХОБЛ в группах наблюдения, были нормальные цифры давления в легочной артерии (таблица). У 45,5 и 45,3% больных имело место повышение давления в легочной артерии до 25-30 мм рт.ст. Умеренная легочная гипертензия установлена у 10,9 и 9,4% соответственно. Исходные величины среднего систолического давления в легочной артерии составили в группах наблюдения  $35,2 \pm 0,09$  и  $35,7 \pm 0,17$  мм рт.ст. соответственно, что статистически достоверно превышает средние значения у практически здоровых людей.

Исследование в динамике показало, что у больных группы 1 имела место тенденция увеличения количества больных с нормальным давлением крови в системе легочной артерии ( $p > 0,05$ ), в то время, как в группе 2 такое увеличение было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Различия на этапе 2 между группами больных равнялось 9,1% ( $p < 0,05$ ). В группе 1 число больных с минимальной легочной гипертензией имело тенденцию к увеличению ( $p > 0,05$ ), в то время, как в группе 2 – достоверно уменьшилась на 5,8% ( $p < 0,05$ ). В группе 1 динамики умеренной легочной гипертензии не произошло, а в группе 2 – тенденционно уменьшилась ( $p > 0,05$ ). Величина среднего систолического давления крови в легочной артерии в группе 1 снизилась в группах больных на 3,1 и 6,3 мм рт.ст. соответственно ( $p < 0,05$ ). Следовательно, на этапе 2 величина давления в легочной артерии в группе 2 была меньше на 2,7% без достоверной разницы ( $p > 0,05$ ).

В настоящее время ХОБЛ позиционируется как заболевание с выраженным системным компонентом и с негативным влиянием на сердечно-сосудистую и автономную нервную систему [5]. Основным триггером, стимулирующим развитие легочной и системной АГ на фоне ХОБЛ, является хроническая и прогрессирующая гипоксия. На фоне интермиттирующей или хронической гипоксии со снижением оксигенации головного мозга происходит формирование застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах с вазоконстрикторной доминантой и активацией симпатической нервной системы. Повышение внутриторакального давления вследствие обструкции и хронического воспаления дыхательных путей приводит к уменьшению барорефлекторной активности и увеличению активности симпатической нервной системы. Эти изменения автономной нервной функции могут

объяснить повышение давления крови у больных ХОБЛ [6]. Гипоксия и, в меньшей степени, гиперкапния стимулируют центральные (продолговатый мозг) и периферические (аорта, синокаротидная зона) хеморецепторы. Избыточная импульсация от хеморецепторов возбуждает сосудодвигательный центр, в результате повышается симпатическая активность и снижается парасимпатическая (повышается не только системное давление, но и увеличивается частота сердечных сокращений).

В недавних исследованиях утверждается роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе как самой ХОБЛ так и экстрапульмональных проявлений этого заболевания [7-8]. Тканевые рениновые системы активированы во многих тканях, в том числе в легких, сердце, мышцах. Показан высокий уровень экспрессии ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензивна II в легких. Хроническая гипоксия напрямую или через повышение активности симпатoadреналовой системы может активировать циркулирующие и тканевые компоненты рениновых систем, в том числе в почках. Также показано увеличение плазменной активности ренина и альдостерона у пациентов с ХОБЛ не зависимо от ее этиологии [9]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система вовлечена в патогенез ХОБЛ посредством индукции выработки провоспалительных медиаторов в легких [10]. Ангиотензин II стимулирует выработку интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , моноцитарного хемотаксического протеина, который обладает иммуномодулирующим эффектом на Т-клетки, что ассоциировано с легочным повреждением при ХОБЛ. Продукция альвеолярными клетками 1 типа провоспалительных цитокинов в ответ на легочное повреждение модулируется рениновой системой [2].

### **Выводы**

1. У гипертензивных больных ХОБЛ пылевой этиологии с длительностью заболевания  $6,5 \pm 0,20$  лет установлены признаки начальной легочной гипертензии, а среднее систолическое давление составило 35,5 мм рт.ст.

2. Комплексная 20-ти дневная реабилитация с использованием сеансов ИНБГТ позволила достоверно снизить не только абсолютные значения давления крови в системе легочной артерии, но и у части больных добиться реверсии минимальной легочной гипертензии в ее физиологические параметры.

**Литература**

1. Белевская А. А., Дадачева З. Х., Саидова М. А. и соавт. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. *Лечебное дело*. 2015;1:111-21. [Belevskaya A. A., Dadacheva Z. Kh., Saidova M. A. et al. Possibilities of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension and assessment of cardiac remodeling. *Medical business*. 2015; 1: 111-21. (In Russ.)].
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Тер. архив*. 2014;9:4–23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Ter. archive*. 2014;9:4–23. (In Russ.)]
3. Королева А.А., Журавков Ю.Л. Легочная гипертензия: метод. Рекомендации. Минск : БГМУ, 2011. 30 с. [Koroleva A.A., Zhuravkov Yu.L. Pulmonary hypertension: method. Recommendations. Minsk: BSMU, 2011. 30 p. (In Russ.)].
4. Игнатенко Г.А., Греков И.С., Грушина М.В., Дубовик А.В. Редкий клинический случай диагностики идиопатической артериальной легочной гипертензии. *Росс. медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021;29(2):299-304. [Ignatenko G.A., Grekov I.S., Grushina M.V., Dubovik A.V. A rare clinical case of diagnosing idiopathic arterial pulmonary hypertension. *Ross. medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova*. 2021;29(2):299-304. (In Russ.)].
5. Царев В.П., Сушкевич А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и пульмогенная артериальная гипертензия. *Медицинский журнал*. 2017;2:52-58. [Tsarev V.P., Sushkevich A.V. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmo-genic arterial hypertension. *Medical Journal*. 2017;2:52-58. (In Russ.)]
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. Москва:Практика. 2015. с. 928. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow: Practice. 2015. p. 928. (In Russ.)]
7. Frost A., Badesch D., Simon J. R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2019; 53: 1801904.
8. Fukuda K., Hiroshi Date H., Doi S., et al. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JCPHS 2017). *Circ. J*. 2019;83(4):842-945.
9. Kharitonov I.L., Tereshkin A. I., Kornev A. V., Korshunov G. I., Korneva M. V. Development of measures on the improvement of dust environment in the coal mines working faces. *Bezopasnost' Truda v Promyshlennosti*. 2019;12:53-59.
10. Mackay A.J., Hurst J. R. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment. *Immunol. Allergy. Clin. North. Am*. 2013;33(1):95-115.

**Резюме**

**Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Сочилин А.В., Джоджуа Р.А.** Влияние реабилитации на параметры давления крови в легочной артерии у гипертензивных больных хронической обструктивной болезнью лёгких пылевой этиологии.

В исследование включено 108 пациентов (все мужчины) артериальной гипертензией (АГ) и пылевой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 46 до 64 лет. Пациенты группы 1 получали только базисный комплекс реабилитационных мероприятий, а представители группы 2 дополнительно сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГБТ). Продолжительность курсовой тренировки составляла 20 сеансов. Средне систолическое давление в системе легочной артерии вычисляли по трансстрикуспидальному градиенту давления при выполнении трансторакальной эхокардиографии. При исходном трансстрикуспидальном изменении градиента давления оказалось, что только у 43,6 и 45,3% больных АГ и ХОБЛ в группах наблюдения, были нормальные цифры давления в легочной артерии. У 45,5 и 45,3% больных имело место повышение давления в легочной артерии до 25-30 мм рт.ст. Умеренная легочная гипертензия установлена у 10,9 и 9,4% соответственно. Исходные величины среднего систолического давления в легочной артерии составили в группах наблюдения  $35,2 \pm 0,09$  и  $35,7 \pm 0,17$  мм рт.ст. соответственно, что статистически достоверно превышает средние значения у практически здоровых людей. Исследование в динамике показало, что у больных группы 1 имела место тенденция увеличения количества больных с нормальным давлением крови в системе легочной артерии ( $p > 0,05$ ), в то время, как в группе 2 такое увеличение было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Различия на этапе 2 между группами больных равнялось 9,1% ( $p < 0,05$ ). В группе 1 число больных с минимальной легочной гипертензией имело тенденцию к увеличению ( $p > 0,05$ ), в то время, как в группе 2 – достоверно уменьшилась на 5,8% ( $p < 0,05$ ). В группе 1 динамики умеренной легочной гипертензии не произошло, а в группе 2 – тенденционно уменьшилась ( $p > 0,05$ ). Величина среднего систолического давления крови в легочной артерии в группе 1 снизилась в группах больных на 3,1 и 6,3 мм рт.ст. соответственно ( $p < 0,05$ ). Следовательно, на этапе 2 величина давления в легочной артерии в группе 2 была меньше на 2,7% без достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у гипертензивных больных ХОБЛ пылевой этиологии с длительностью заболевания  $6,5 \pm 0,20$  лет установлены признаки начальной легочной гипертензии, а среднее систолическое давление составило 35,5 мм рт.ст. Комплексная 20-ти дневная реабилитация с использованием сеансов ИНГБТ позволила достоверно снизить не только абсолютные значения давления крови в системе легочной артерии, но и у части больных добиться реверсии минимальной легочной гипертензии в ее физиологические параметры.

**Ключевые слова:** реабилитация, легочная гипертензия, гипертензивные больные хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии.

### Summary

**Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Sochilin A.V., Jojua R.A.** *Influence of rehabilitation on parameters of blood pressure in the pulmonary artery in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology*

The study included 108 patients (all men) with arterial hypertension (AH) and dusty chronic obstructive pulmonary disease (COPD) aged 46 to 64 years.

Patients of group 1 received only a basic complex of rehabilitation measures, and representatives of group 2 received additional sessions of interval normobaric hypoxic therapy (INHBT). The course duration was 20 sessions. Mean systolic pressure in the pulmonary artery system was calculated from the transtricuspid pressure gradient during transthoracic echocardiography. With the initial transtricuspid change in the pressure gradient, it turned out that only 43.6 and 45.3% of patients with AH and COPD in the observation groups had normal pressure in the pulmonary artery. In 45.5 and 45.3% of patients, there was an increase in pressure in the pulmonary artery up to 25-30 mm Hg. Moderate pulmonary hypertension was found in 10.9 and 9.4%, respectively. The initial values of the mean systolic pressure in the pulmonary artery were  $35.2 \pm 0.09$  and  $35.7 \pm 0.17$  mm Hg in the observation groups, respectively, which statistically significantly exceeds the average values in practically healthy people. The study in dynamics showed that in patients of group 1 there was a tendency to increase the number of patients with normal blood pressure in the pulmonary artery system ( $p > 0.05$ ), while in group 2 such an increase was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Differences at stage 2 between groups of patients was 9.1% ( $p < 0.05$ ). In group 1, the number of patients with minimal pulmonary hypertension tended to increase ( $p > 0.05$ ), while in group 2 it significantly decreased by 5.8% ( $p < 0.05$ ). In group 1, the dynamics of moderate pulmonary hypertension did not occur, and in group 2 it trended down ( $p > 0.05$ ). The value of the mean systolic blood pressure in the pulmonary artery in group 1 decreased in the groups of patients by 3.1 and 6.3 mm Hg, respectively ( $p < 0.05$ ). Therefore, at stage 2, the pressure in the pulmonary artery in group 2 was less by 2.7% without a significant difference ( $p > 0.05$ ). Thus, in hypertensive patients with COPD of dust etiology with a disease duration of  $6.5 \pm 0.20$  years, signs of initial pulmonary hypertension were established, and the mean systolic pressure was 35.5 mm Hg. A comprehensive 20-day rehabilitation using INBHT sessions made it possible to significantly reduce not only the absolute values of blood pressure in the pulmonary artery system, but also in some patients to achieve a reversion of minimal pulmonary hypertension to its physiological parameters.

**Key words:** rehabilitation, pulmonary hypertension, hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology.

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

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ РАЗРУШЕННЫХ КОРОНОК  
ФРОНТАЛЬНЫХ ГРУПП ЗУБОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
РАЗБОРНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ВКЛАДКИ****В.А. Клемин, А.А. Ворожко, В.В. Кубаренко***ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет  
имени М. Горького»***Введение**

С движением технологий вперед стоматолог все больше расширяет свои возможности по восполнению утраченных твердых тканей зуба [1]. На сегодняшний день в нашу практику, наряду с прямыми методиками восстановления формы и функции витального зуба, уверенно вошли и непрямые [2, 3].

Для рационального восстановления разрушенной коронковой части фронтальных зубов предлагается новая конструкция зубного микропротеза-вкладки [4].

Протез состоит из двух разъемных элементов: внутренний выполнен в виде культи, режущий край его имеет наклон к оси зуба, а наружный – в форме восстанавливаемой части зуба. Парапальпарный штифт наружного элемента расположен по оси зуба, а внутреннего – перпендикулярно ей (Рис.1).

Внутренняя часть вкладки может быть изготовлена из любых литевых сплавов. Нам представляется более удобным и практичным серебряно-палладиевый сплав, который характеризуется лёгкостью его обработки, выраженным антибактериальным и противовоспалительным действием в полости рта. Наружная часть – из пластмассы или фарфора [5].

Предлагаемую конструкцию целесообразно использовать при дефектах коронковой части фронтальных зубов, возникающих в результате острой травмы. Противопоказанием к применению предлагаемой вкладки является повреждение пульпы. В таких случаях целесообразно применение конструкции с фиксацией штифтов в канале. Перед протезированием обязательно должно быть проведено рентгенологическое исследование или измерения электровозбудимость зуба [6, 7].

**Цель данной работы** – изучить эффективность использования микропротеза-вкладки для восстановления разрушенной коронковой части фронтальных зубов.

Материал и методы исследования

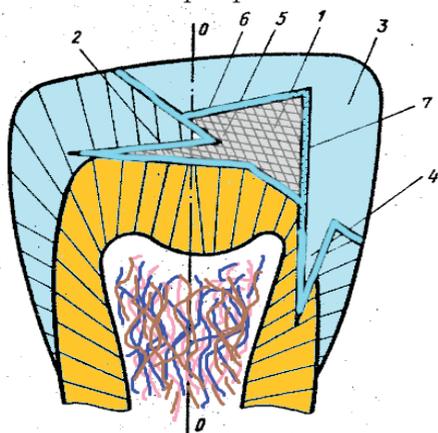
Предлагаемая нами конструкция имеет ряд преимуществ перед другими, применяемыми для этой цели, протезами. Это обеспечивается тем, что парапульпарные штифты в предложенном микропротезе располагаются под углом, близким к прямому. В данном случае при любых направлениях жевательной нагрузки часть штифта выполняет удерживающую функцию. Наличие наклона режущего края внутреннего элемента по отношению к оси зуба обеспечивает «прижатие» наружного элемента к оси зуба, что также повышает надёжность микропротеза. Препаровка минимальная: выполняется только два канала для парапульпарных штифтов [8, 9].

Методика изготовления. Предлагаемый зубной микропротез можно изготовить за два или три посещения.

I способ. В первое посещение выполняют горизонтальный канал для расположения фиксирующего парапульпарного штифта внутреннего элемента с учётом зоны безопасности. Он направлен перпендикулярно к оси зуба. В нём припасовывают штифт из беззольной пластмассы, применяемой в практике ортопедической стоматологии для получения литевых заготовок. Затем приступают к моделировке культи из самотвердеющего пластмассового теста на припасованном и введённом в канал штифте. После полимеризации пластмассы заготовку обрабатывают абразивным материалом, придавая ей нужную форму. При этом необходимо соблюдать важное условие: режущий край культи должен иметь наклон к оси зуба, а аппроксимальный необходимо располагать по оси зуба. Размеры культи должны обеспечить достаточность толщины наружного элемента.

Изготовленную таким образом заготовку культи фиксируют в канале зуба любой пастой, применяемой для временной фиксации (репин, дентин, дентол). Ориентируясь на аппроксимальную поверхность заготовки, с учётом зоны безопасности, выполняют парапульпарный канал по оси зуба для наружного элемента. Снимают оттиск с челюсти. После этого заготовку культи передают в зуботехническую лабораторию, где её переводят в металл, а по оттиску изготавливают наружный элемент микропротеза из фарфора или пластмассы общепринятым способом. Парапульпарный

штифт можно армировать ортопедической проволокой. При втором посещении последовательно припасовывают и фиксируют элементы микропротеза.



**Рисунок.** Схема зубного микропротеза для фронтальных зубов в разрезе: 1 - внутренний элемент; 2 - парапульпарный штифт внутреннего элемента; 3 - режущий край внутреннего элемента; 4 - апроксимальная поверхность внутреннего элемента; 5 - наружный элемент; 6 - парапульпарный штифт наружного элемента; 7 - зуб, на котором зафиксирован микропротез

II способ. После выполнения горизонтального канала для парапульпарного штифта изготавливают заготовку внутреннего элемента из пластмассы или воска. После уточнения формы непосредственно на зубе эту заготовку передают в лабораторию, где её переводят в металл. При втором посещении припасовывают и фиксируют внутренний элемент на зубе. Выполняют канал для внешней части, снимают оттиск или делают заготовку прямым способом, которые передают в лабораторию для изготовления внешней части из пластмассы или фарфора. В третье посещение припасовывают и фиксируют внешнюю часть микропротеза.

Фиксацию внутреннего элемента целесообразно проводить цементом, наружного - композиционным материалом [10].

Полученные результаты и их обсуждение

В клинике кафедры ортопедической стоматологии Донецкого Национального медицинского института им. М. Горького изготовлено 27 конструкций микропротезов-вкладок у 25 пациентов (срок наблюдения до 3 лет). На основании проведённых нами исследований (математических расчётов и наблюдений) 25 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет со штифтовыми конструкциями можно сформулировать следующие положения: конструкции целесообразно использовать при дефектах коронковой части фронтальных зубов без повреждения пульпы, герметично фиксируются к естественным тканям зуба (случаев расцементирования не отмечалось), в функциональном и кос-

метическом отношении полностью восстанавливает анатомическую форму и функциональную целостность фронтальной группы зубов.

### **Выводы**

Результат исследований свидетельствует, что конструкции микропротезов-вкладок полностью отвечают эстетическим и функциональным требованиям. При правильном конструировании эти протезы не вызывают каких-либо патологических изменений зубочелюстной системы.

### *Литература*

1. Попова Т.А., Морозов А.Н., Чиркова Н.В. Современный подход к проблеме качественного пломбирования зубов при лечении кариеса. *Здоровье семьи - 21 век*. 2015;1:301-304. [Popova T.A., Morozov A.N., Chirkova N.V. A modern approach to the problem of high-quality dental filling in the treatment of caries. *Family health - 21st century*. 2015;1:301-304. (In Russ.)]
2. Parise Gré C., Schweigert Bona V., Pedrollo Lise D., Monteiro Júnior S. [et al.] *Esthetic Rehabilitation of Retained Primary Teeth-A Conservative Approach*. *J. Prosthodont*. 2017;11:125-7.
3. Исмоилов А.А., Каримов С.М., Таиров У.Т. Оценка результатов использования композитных пломб при лечении кариеса зубов. *Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук*. 2015; 2 (188):151-4. [Ismoilov A.A., Karimov S.M., Tairov U.T. Evaluation of the results of using composite fillings in the treatment of dental caries. *Bulletin of the Tajik National University. Natural Sciences Series*. 2015; 2(188):151-4. (In Russ.)]
4. Клёмин В. А. Восстановление разрушенных коронок фронтальных зубов комбинированной вкладкой. *Стоматология*. 1994; 72 (2): 56-8. [Klemin V. A. Restoration of destroyed crowns of anterior teeth with a combined inlay. *Dentistry*. 1994; 72(2):56-8. (In Russ.)]
5. Mass E., Hassan A., Zilberman U. et al. Long-term in-vivo effect of various restorative materials on enamel and dentin of primary molars. *Quintessence Int*. 2017; 48(8):633-8.
6. Клёмин В.А., Кубаренко В.В. Атлас изображений анатомических особенностей зуба человека. М.: Ленанд. 2019. с. 104. [Klemin V.A., Kubarenko V.V. *Atlas of images of the anatomical features of the human tooth*. М.: Lenand. 2019. 104 p. (In Russ.)]
7. Клёмин В.А., Кубаренко В.В., Терзи Д.О. Цифровой анализ и оценка стоматологического статуса пациента. *LAMBERT Academic Publishing*. 2018:160-5. [Klemin V.A., Kubarenko V.V., Terzi D.O. Digital analysis and assessment of the patient's dental status. *LAMBERT Academic Publishing*. 2018:160-5. (In Russ.)]
8. Afrashtehfar K. I., Emami E., Ahmadi M., Eilayuan O. et al. Failure rate of

*single-unit restorations on posterior vital teeth: A systematic review. J. Prosthet. Dent. 2017;117(3):345-53.*

9. Pytko-Polończyk J., Antosik A., Zajac M., Szłóсарczyk M. et al. Development and verification of new solid dental filling temporary materials containing zinc. Formula development stage. Acta Pol Pharm. 2016;73(3):749-754.

10. Staxrud F., Tveit A.B., Rukke H.V., Kopperud S.E. Repair of defective composite restorations. A questionnaire study among dentists in the Public Dental Service in Norway. J. Dent. 2016; 52:50-4.

### Резюме

**Клемин В.А., Ворожко А.А., Кубаренко В.В.** Восстановление разрушенных коронок фронтальной группы зубов с использованием разборной комбинированной вкладки.

Благодаря современным технологиям в ежедневной практике врача-стоматолога появился широкий спектр материалов и методов для восстановления формы и функции фронтальной группы зубов. Поражение эстетически значимой области приносит пациенту страдание, неуверенность в себе и снижение качества жизни. В связи с этим высокая степень ответственности ложится на врача, который должен принять оптимальное решение по методу восстановления и используемую с этой целью конструкцию. Предложена оригинальная конструкция вкладки восстановления целостности коронок фронтальной группы зубов, а также методы подготовки для восстановления передних зубов после травмы, не затрагивающей пульпу. Вкладка состоит из двух элементов, позволяющих располагать парапульпарные штифты почти под прямым углом, обеспечивая надежную фиксацию. Клиническое наблюдение за 25 пациентами с 27 вставками в течение 3 лет продемонстрировало эффективность данного вида ортопедического лечения.

**Ключевые слова:** эстетическая стоматология, фронтальная группа зубов, комбинированная вкладка, штифтовые конструкции.

### Summary

**Klyomin V.A., Vorozhko A.A., Kubarenko V.V.** Collapsible combined microdentures for restoration of destroyed crowns of frontal groups of teeth.

The wide range of materials and methods for restoration the shape and function of the frontal group of teeth appeared due to modern technology in the daily practice of a dentist. The defeat of the aesthetic region of the tooth (especially the vestibular surface) leads to suffering, self-doubt and a decrease in the patients quality of life. In this regard, the doctor bears a high degree of responsibility, and must decide on a method of recovery and choice of material. An original design of a microdenture insert is suggested, as are methods of preparing it to restore the frontal teeth after an injury not involving the pulp. The insert consists of two elements permitting disposition of the perapulpal pins at an almost right angle, providing a reliable fixation of the insert on the tooth. Clinical follow-up of 25 patients with 27 inserts for up to 3 years demonstrated the efficacy of such treatment.

**Ключевые слова:** aesthetic dentistry, frontal teeth group, combined microdenture, pin construction.

*Рецензент: к.мед.н., доцент Д.А. Луговсков*

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЛНР БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**

**А.Д. Луговсков, И.Н. Приземина, С.Ю. Знагован,  
О.А. Козикова, А.А. Грищенко, К.В. Зинченко**

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет  
им. Святителя Луки»*

### **Введение**

Системное изучение здоровья населения, а также анализ деятельности учреждений системы здравоохранения сегодня предполагает использование различных математико-статистических методов обработки данных с применением современных программных продуктов, например, STATISTICA 10, MATHCAD 2015. Продемонстрировать использование статистических методов при изучении уровня заболеваемости, в нашей работе было решено с помощью анализа динамики данных о болезнях системы кровообращения (БСК) среди взрослого населения, проживающего в разных городах Республики. Анализ распространенности заболеваний данного класса не случаен [1], поскольку в настоящее время в структуре общей заболеваемости и смертности взрослого населения большинства развитых стран, в том числе и в Российской Федерации, эти болезни занимают первое место [2] и остаются лидирующей причиной смерти [7].

Для решения поставленной **цели** нами был проведен сравнительный анализ динамики заболеваемости болезнями системы кровообращения среди взрослого населения, проживающего в разных городах Луганской Народной Республики, за шестилетний период (с 2015г. по 2020г.).

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленной задачи были использованы официальные статистические данные о заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения г. Луганска за 2015-2020 годы, предоставленные Луганским республиканским медицинским информационно-аналитическим центром. Для анализа

данных и построения краткосрочных прогностических моделей использовали статистический пакет STATISTICA 10.

### Полученные результаты и их обсуждение

Анализ распространенности болезней системы кровообращения среди взрослого населения, с учетом территориального распределения позволил выделить районы и города ЛНР с самым высоким уровнем заболеваемости: это г. Алчевск, г. Краснодон, г. Брянка, г. Свердловск, Славяносербский р-н (табл. 1), что наглядно продемонстрировано изображением доверительных границ колебаний показателей БСК среди взрослого населения по городам и районам ЛНР за шестилетний период 2015-2020 годы (рис. 1).

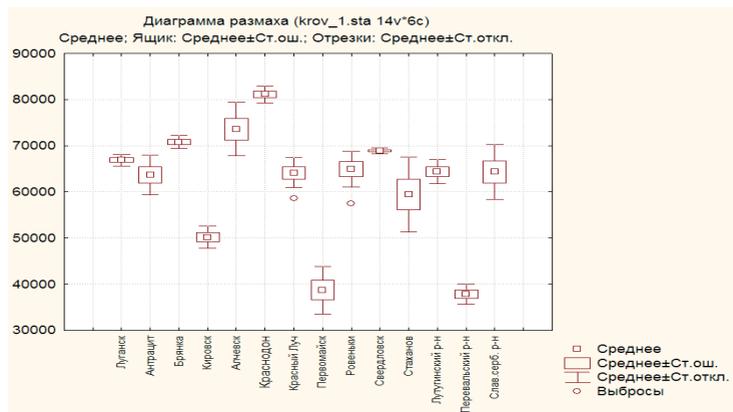
Таблица 1

### Ранжирование административных территорий ЛНР по уровню распространенности болезней системы кровообращения среди взрослого населения в 2020 г. (на 100 тыс. чел. соответствующего населения)

№	Административная территория	Общая заболеваемость взрослого населения, <sup>0</sup> / <sub>10000</sub>
1	г.Алчевск	82796,4
2	г.Краснодон	80030,3
3	г.Брянка	68669,5
4	г.Свердловск	68519,5
5	Славяносербский р-н	68008,1
6	г.Антрацит	67461,8
7	Лугутинский р-н	66059,8
8	г.Стаханов	65739,9
9	г.Луганск	65077,4
10	г.Красный Луч	62976,0
11	г.Ровеньки	57441,1
12	г.Кировск	47276,5
13	Перевальский р-н	41240,2
14	г.Первомайск	38685,7

Представление о динамике общей заболеваемости болезнями системы кровообращения среди взрослого населения по городам и районам ЛНР с 2015-2020 гг. можно получить из рис. 2., который демонстрирует не только самые высокие уровни показателей среди жителей

г. Краснодона, г. Алчевска и г. Брянка, но и наглядно свидетельствует о тенденциях к росту данного показателя в г. Луганске и г. Алчевске.



**Рис 1.** Доверительные границы колебаний распространенности болезней системы кровообращения среди взрослого населения за 2015 – 2020 гг. на разных административных территориях ЛНР.

Самые низкие показатели распространенности БСК среди жителей Перевальского района и г. Первомайск, что по нашему мнению обусловлено низким уровнем обращаемости населения этих районов за медицинской помощью, что связано с оттоком населения из зоны активных боевых действий, а также дефицитом медицинских работников (укомплектованность штатных должностей в учреждениях здравоохранения прифронтовых территорий составляет 30%), логическим следствием чего является низкая выявляемость изучаемой патологии.

Анализ структуры заболеваемости БСК по нозологии позволил выявить доминирующие формы заболеваний: гипертоническая болезнь (все формы), ишемическая болезнь сердца, стенокардия, цереброваскулярные болезни (все формы) (рис.3), что подтверждает литературные данные [9].

## Выводы

1. Выполненная работа демонстрирует удобство и системность применения статистических методов при анализе заболеваемости населения на примере заболеваний системы кровообращения.

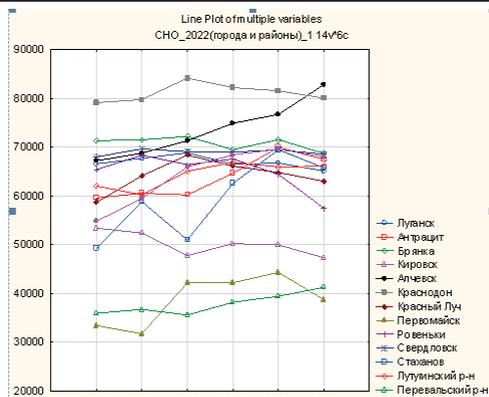


Рис. 2 Динамика общей заболеваемости болезнями системы кровообращения среди взрослого населения на 2015 – 2020 гг. (на 100 тыс. населения)

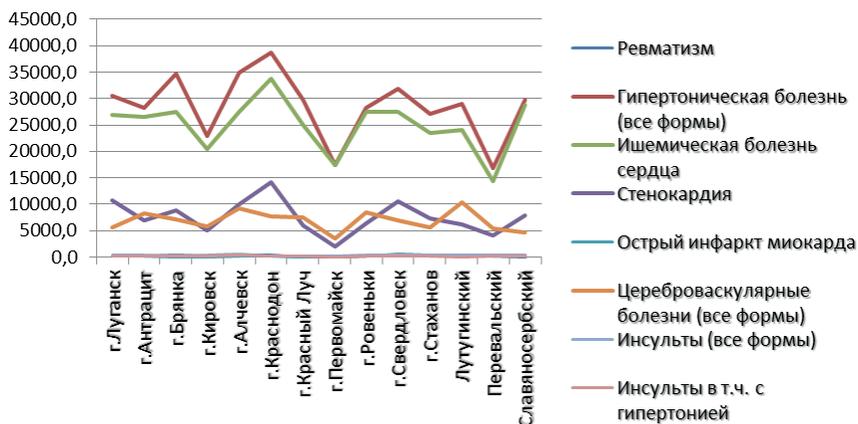


Рис. 3 Показатели распространенности болезней системы кровообращения по нозологическим формам среди взрослого населения по городам и районам ЛНР за 2015 – 2020 гг. на 100 тыс. населения.

2. Анализ показателей общей заболеваемости БСК среди взрослого населения, с учетом территориального распределения позволил выделить 4 города с наиболее высокими показателями – это г. Алчевск, г. Краснодон, г. Брянка, г. Свердловск.

3. Лидирующими заболеваниями среди взрослого населения по городам и районам ЛНР являются: гипертоническая болезнь (все формы), ишемическая болезнь сердца, стенокардия,

цереброваскулярные болезни (все формы).

4. Анализ особенностей распространенности БСК по городам и районам ЛНР позволил оценить работу кардиологической службы и разработать рекомендации по оптимизации комплекса нестандартных организационных решений и медико-социальных программ на всей территории ЛНР.

5. В частности, Министерством Здравоохранения Луганской Народной Республики совместно с ведущими клиницистами ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» для улучшения качества медицинского обслуживания прифронтовых территорий последние годы успешно применяется практика комплексных выездных врачебных бригад для диагностики и лечения вышеуказанной патологии.

### Литература

1. Муртазин А.И. (ред.) Кардиология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. с. 480. [Murtazin A.I. (ed.) Cardiology. Medical care standards. Criteria for assessing quality. Formulary. M.: GEOTAR-Media, 2019. p. 480. (In Russ.)]

2. Медик В. А. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 4-е изд., перераб. с. 672. [Physician V.A. Public health and health care: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 4th ed., revised. With. 672. (In Russ.)]

3. Садовникова Н.А., Шмойлова Р.А. Анализ временных рядов и прогнозирование. М.: МФПУ Синергия, 2016. с. 152. [Sadovnikova N.A., Shmoylova R.A. Time series analysis and forecasting. M.: MFPU Synergy, 2016. p. 152. (In Russ.)]

4. Тарасова С.А. Прогнозирование в клинической медицине. Инновации в науке: сб. ст. по матер. XXX междунар. науч.-практ. конф. Часть II. Новосибирск: СибАК, 2014. [Tarasova S.A. Forecasting in clinical medicine. Innovations in science: Sat. Art. by mother. XXX International scientific-practical. conf. Part II. Novosibirsk: SibAK, 2014. (In Russ.)]

5. Шляхто Е.В. (ред.) Кардиология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 2-е изд., перераб. и доп. с. 800. [ (In Russ.)]

6. Ярмонова М.В., Чайкина Н.Н., Ярмонов С.Н. О заболеваемости населения сердечно-сосудистыми заболеваниями и путях ее профилактики на региональном уровне. The Scientific Heritage. 2022. №82(2). [ (In Russ.)]

7. 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения 21.06.2022). [ (In Russ.)]

8. Karunathilake S.P., Ganegoda G.U. *Secondary prevention of cardiovascular diseases and application of technology for early diagnosis*. *Biomed Res Int*. 2018;5767864. doi: 10.1155/2018/5767864. PMID: 29854766; PMCID: PMC5964583.

9. Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. *The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and Beyond*. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019;74(20):2529-2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009. PMID: 31727292.

10. *WHO list of priority medical devices for management of cardiovascular diseases and diabetes*. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO medical device technical series). p.156

### Резюме

**Луговсков А.Д., Приземина И.Н., Знагован С.Ю., Козикова О.А., Грищенко А.А., Зинченко К.В.** Сравнительный анализ заболеваемости населения ЛНР болезнями системы кровообращения с использованием статистических методов.

Изучение показателей общественного здоровья, в частности заболеваемости, невозможно без применения методов статистики. В данной статье продемонстрировано использование статистических методов при анализе заболеваемости населения ЛНР болезнями системы кровообращения. Статистическая обработка данных и их дальнейший анализ позволяет оценить качество организации медицинской помощи и наметить пути её оптимизации.

**Ключевые слова:** заболеваемость, статистический анализ, болезни системы кровообращения.

### Summary

**Lugovskov A.D., Prizemina I.N., Znagovan S.Y., Kozikova O.A., Grishchenko A.A., Zinchenko K.V.** Comparative analysis of the incidence of diseases of the circulatory system in the LPR population using statistical methods.

The study of public health indicators, in particular incidence, is impossible without the use of statistical methods. This article demonstrates the use of statistical methods in analysing the incidence of circulatory system diseases in LPR population. The statistical processing of the data and their further analysis will allow to estimate the quality of the medical care organization and to find ways of its optimization.

**Key words:** incidence, statistical analysis, diseases of circulatory system.

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

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Ю.Г. Луценко, А.Г. Осипов

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

### Введение

Синдром диабетической стопы - осложнение сахарного диабета, нередко приводящая к инвалидизации. Известно, что риск развития гангрены у таких больных в 10-15 раз выше, чем у пациентов, которые не болеют сахарным диабетом. Примерно 50% этих больных требуют хирургического вмешательства [1-4]. Вследствие нарушения кровоснабжения и иннервации сахарный диабет приводит к замедлению процессов заживления и высокому риску воспаления ран. Процесс заживления ран замедлен в 50% случаев, а риск развития инфекции в 5 раз выше. Следовательно, хирургическое лечение гнойно-некротических язв при синдроме диабетической стопы является сложной задачей [5,6,9]. Несмотря на достижения современной медицины, уровень высоких ампутаций конечностей составляет от 40 до 50 % [7,9,10]. Важными задачами хирургического лечения осложненных форм диабетической стопы является снижение смертности от гнойно-септических осложнений и сохранения опорной функции ноги.

**Целью работы:** улучшить результаты лечения раневого процесса у больных с осложненными формами диабетической стопы.

### Материал и методы исследования

В клинике хирургии ФИПО на базе ГБУ «ЦГКБ №9 г.Донецка» за последние 6 месяцев 2022г. пролечено 67 больных диабетической стопой. Больных женского пола было 37 (55,2 %), мужского – 30 (44,8%) человек. Объем поражения тканей стопы варьировал от II до IV степени поражения по классификации Wagner [8] (II степень диагностирована в 59,3 % случаев. Средний возраст составил 58,7±8,1 лет. Продолжительность заболевания сахарным диабетом – 7,3 ± 4,2 года.

Пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 37 пациентов, которым в комплексном лечении ран ис-

пользовали раневые покрытия «Тендер-Вет», «Сорбалгон». После соответствующей хирургической обработки с удалением гнойно-некротических очагов к тканям с первых-вторых суток в рану наносили «Тендер-Вет» в форме повязки. Сорбалгон - сухую повязку из волокон кальция-альгината, который в ране превращается в гидрофильный гель, устанавливали, рыхло заполняя раневой канал. Контрольную группу составили 30 больных, местное лечение ран которых состояло из ежедневных перевязок с антисептиками и мазями.

Перевязки проводили ежедневно с промыванием раны растворами антисептиков. Течение раневого процесса прослеживали путем цитологических исследований мазков из раневых выделений или от отпечатка со дна раны в сроки от 1 до 7 суток после операции. Анализ выделения из раны дал возможность судить о течении раневого процесса и влияния раневых повязок в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. После фиксации мазки и отпечатки красили по методу Романовского - Гимзы. Мазки и отпечатки исследовали качественно и количественно, одновременно проводили микроскопическое исследование микрофлоры в мазках и отпечатках в динамике - в процессе применения раневых повязок.

Во время исследования проводили общеклинические и биохимические анализы крови и мочи, для изучения состояния кровотока выполняли ультразвуковую доплерографию, изучали объемный кровоток на аппарате «Logic-5».

### **Полученные результаты и их обсуждения**

Течение послеоперационного периода зависело от уровня и степени поражения стопы (локализации, глубины гнойно-некротических процессов и тому подобное). Основным критерием оценки эффективности лечения мы считали состояние микробного содержимого ран. До начала лечения раны во всех группах отмечалась высокая бактериальная обсемененность ( $10^8$  КОЕ/1г ткани). Уменьшение уровня бактериальной обсеменённости тканей раны ниже критического ( $10^5$  КОЕ/г) в основной группе достигалось в среднем к 4-м суткам против 7-х суток в контрольной.

Количественные цитологические исследования клеток раневого экссудата свидетельствовали об относительно выраженном воспалении на дне раны через 1-2 суток после обработки ран.

Различия в динамике предполагали в уменьшении количества дистрофически измененных нейтрофилов через 2 суток после обра-

ботки по сравнению с первыми сутками. Во время сравнения реакции нейтрофилов в экссудате из раны, полученном через сутки после обработки, выявлено более выраженную воспалительную реакцию в контрольной группе больных, у которых раневые покрытия не использовали (24-26 в поле зрения), по сравнению с основной группой (10 - 15 в поле зрения). Одновременно через 1-2 суток после обработки процент клеток соединительной ткани из раневого содержимого был выше в основной группе пациентов, которым назначали «Тендер-Вет» и «Сорбалгон», по сравнению с контрольной группой.

Через 2-3 суток после обработки ран в контрольной группе воспалительная реакция достигла высоких показателей (26,3 % нейтрофилов в поле зрения, некроз -23,7 %, дистрофия нейтрофилов - 46,4 %), чем в ранах у больных основной группы с применением «Тендер-Вет», «Сорбалгон» (18,6 % нейтрофилов в поле зрения, некроз - 20,7 %, дистрофия - 40,7 %), а количество нормальных сегментоядерных нейтрофилов была значительно меньше (32,3-46,9 %).

Полученные цитологические данные позволяют определить, что используемые в комплексе лечения раневые покрытия «Тендер-Вет» и «Сорбалгон» улучшают очищения раны, что способствует сокращению продолжительности подготовки раны перед пластическими операциями. В тех же случаях, когда раневые покрытия не применялись, наблюдались воспаление и развитие некротического процесса в ране. Через 2-3 суток после операции в ранах в случае применения «Тендер-Вет» и «Сорбалгон» выявляли раневую инфекцию у 12 больных со стафилококками (+) и грамотрицательной палочкой (+). Инфекция усиливала у этих больных некротически-дистрофический процесс. Инфекцию в ране подавляли с помощью антибиотикотерапии. То есть инфекция существенно не повлияла на пролиферацию клеток соединительной ткани, а воспалительная реакция была умеренной или слабой.

На основании результатов исследования определяли сроки оперативных вмешательств. Так, в контрольной группе пациентов без применения «Тендер-Вет», «Сорбалгон» возможность выполнения указанных вмешательств появлялась в сроки от 20 до 22 суток (в среднем - на 21-е сутки). В основной группе больных, получавших «Тендер-Вет» и «Сорбалгон» через 14-16 суток (в среднем через 15 суток).

### **Выводы**

1. Применение в комплексном лечении современных раневых покрытий ускоряет очищение раны.

2. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии современных раневых покрытий на течение раневого процесса у больных диабетической стопой, что позволяет сократить сроки подготовки раны к пластическому закрытию от 20-22 до 14-16 суток.

#### *Литература*

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42; Suppl 1:S1-193. doi: 10.2337/dc19-Sint01

2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2367-2375. doi: 10.1056/NEJMr1615439

3. Bakker K., Apelqvist, J. Lipsky, B.A., Van Netten J.J. International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016;(32):2–6. doi: 10.1002/dmrr.2694

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Вукулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):13–41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta. *Sakharnyi diabet.* 2017;20(1):13–41 (In Russ.)] doi.org/10.14341/DM8664

5. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. *Раны и раневые инфекции* 2015; 2 (3):63–83. [Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Egorova D.N. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma diabeticheskoi stopy. *Rany i ranevye infektsii* 2015; 2 (3):63–83. (in Russ)]. doi:10.17650/2408-9613-2015-2-3-63-83

6. Lavery L.A., Davis K.E., Berriman S.J., et al. WHS guidelines update: diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair and Regeneration.* 2016;24(1):112–26. doi.org/10.1111/wrr.12391 PMID:26663430

7. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843 DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843

8. Wagner F.W. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and dysvascular foot problems. *The American Academy of Orthopaedic Surgeons instructional course lectures.* St. Louis: Mosby Year Book. 1979;(3):143-165. DOI: 10.1007/978-1-4614-5441-0\_12

9. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Florence Congress, Position Document. Local management of diabetic foot ulcers. *Wounds International,* 2016 doi: 10.1111/iwj.13631

10. Wukich D. K., Ahn J., Raspovic K. M., Gottschalk F. A., La Fontaine J., Lavery L.A. Comparison of transtibial amputations in diabetic patients with and without end-stage renal disease. *Foot Ankle Int.*2017;38 (4):388-96. doi.org/10.1177/1071100716688073

### Резюме

**Луценко Ю.Г., Осипов А.Г.** Опыт применения раневых покрытий в комплексном лечении осложненных форм диабетической стопы.

Изучено течение раневого процесса у 37 больных с осложненными формами диабетической стопы, которым в комплексном лечении применяли раневые покрытия «Тендер-Вет», «Сорбалгон». Основным критерием оценки эффективности лечения считали состояние клеточного отделяемого раны в процессе лечения. Цитологические данные позволили установить, что применение раневых покрытий «Тендер-Вет», «Сорбалгон» ускоряет очищение раны, способствуя сокращению сроков подготовки раны к пластическим операциям с 20-22 до 14-16 суток.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа, раневые покрытия, лечение

### Summary

**Lutsenko Yu.G., Osipov A.G.** Experience in the use of wound coatings in the complex treatment of complicated forms of diabetic foot.

The course of the wound process was studied in 37 patients with complicated forms of diabetic foot, who were treated with Tender-Vet and Sorbalgon wound coatings in complex treatment. The main criterion for evaluating the effectiveness of treatment was considered to be the state of the cellular discharge of the wound during treatment. Cytological data allowed us to establish that the use of wound coatings "Tender-Vet", "Sorbalgon" improves wound cleansing, helping to reduce the time of wound preparation for plastic surgery from 20-22 to 14-16 days.

**Key words:** diabetic foot, wound coverings, treatment.

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

**ВЛИЯНИЕ ВСЕМИРНОЙ ПАНДЕМИИ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ВЫЯВЛЕНИЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗА В ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ****Г.Н. Роенко***ГУ «Луганский республиканский противотуберкулезный диспансер»  
ЛНР*

До военных событий 2014 года, в пересчете на территории Луганской Народной Республики, уровень заболеваемости туберкулезом среди городских и сельских жителей превышал эпидемический порог в 1,6 и 1,4 раза соответственно. Обращает на себя внимание, что в 2013 году первичная заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением в сельской местности более, чем на 15% превышала аналогичный показатель в городах.

Динамика показателей выявления туберкулеза, в том числе открытыми формами, за период с 2014 по 2017 годы определялась после военным периодом становления государственности, восстановлением и реорганизацией системы здравоохранения и противотуберкулезной службы, созданием разрушенной лабораторной сети по диагностике туберкулеза и оснащением её высокотехнологичным оборудованием, поиском экономически эффективных подходов к организации раннего выявления туберкулеза в условиях неконтролируемой маятниковой миграции коренного населения, приближающейся к 70%, и жесточайшего дефицита ресурсов и медицинских кадров, как общелечебной, сети так и специализированной противотуберкулезной службы. Во всех 14 административных территориях, вплоть до 2017 года, наблюдалось постепенное увеличение выявляемости туберкулеза, что статистически отражалось ежегодным темпом прироста заболеваемости всеми формами туберкулеза среди городских жителей на 14,1% и 44,8% - среди сельских (табл.).

Заболеваемость бациллярными формами, в сельской местности, за этот период претерпела более серьезные изменения, превысив в 2017 году в 1,9 раза аналогичный показатель городского населения, что обусловлено их различием в материальном и культурном уровне жизни. Ежегодный темп прироста составил 44,9% против 9,6% по городам.

## Заболееваемость туберкулезом в ЛНР (на 100 тыс.нас.)

Годы	Городские жители		Сельские жители	
	Все формы активного ТБ	С бактерио-выделением	Все формы активного ТБ	С бактерио-выделением
2013*	79,6	34,1	71,9	39,5
2014	41,1	20,8	40,3	22,2
2015	58,5	22,4	64,4	35,4
2016	68,1	28,1	69,3	34,6
2017	68,8	26,8	94,5	52,1
2018	57,4	30,8	59,3	32,9
2019	52,5	24,4	46,7	21,1
2020	40,2	21,0	43,9	29,3
2021	33,4	18,1	22,8	12,5

**Примечание:** 2013\* довоенные показатели заболеваемости в пересчете на территории ЛНР

С 2018 года на протяжении 4-х лет в Республике регистрируется относительная стабильность эпидемической ситуации по туберкулезу, что подтверждается снижением заболеваемости туберкулезом до фонового (неинфекционного) уровня и сокращением смертности от прогрессирующего туберкулеза на 23,4%: с 15,8 на 100 тыс. нас. в 2017 году до 12,1 в 2021 году. Такая динамичность статистического «преодоления» эпидемии туберкулеза отчасти является эпидемиологическим последствием всемирной пандемии новой коронавирусной инфекции, которая в корне изменила подходы к проблеме раннего выявления туберкулеза [3, 4, 7, 8].

Так, в Республике активное выявление туберкулеза, в первую очередь в группах риска снижено до критического уровня, вплоть до приостановления в отдельные периоды. Рентген-флюорографический скрининг на туберкулез осуществляется исключительно среди лиц, обратившихся за медицинской помощью, т.е. среди фактически больных [1, 2, 5].

Двухлетний этап обновления и цифратизации рентгенологической техники в Республике идет без должного программного обеспечения, что исключает мониторинг групп риска по туберкулезу, в первую очередь рентген-положительных лиц, и применение ретроспективного анализа врачом-рентгенологом [9, 10].

Впервые в истории фтизиатрии контроль за туберкулезом осуществляется в условиях широкомасштабного применения карантина, масочного режима, дезинфекции УФ-облучением мест массового пребывания людей, что сокращает объем миграционных потоков и само по себе является противотуберкулезным противоэпидемическим мероприятием с отсроченным (теоретически) положительным сроком действия и фактически немедленным - отрицательным.

Так, в условиях высокого резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза в Республике стало возможным превалирование роли агрессивной, «нападающей», длительно действующей суперинфекции в семейных и социальных очагах. И как результат, на фоне сокращения выявления туберкулеза среди взрослого населения, регистрируется галопирующий рост показателя заболеваемости туберкулезом среди детского населения, увеличение частоты лекарственно-устойчивых форм и посмертной диагностики заболевания.

### **Выводы**

В условиях всемирной пандемии новой коронавирусной инфекции, когда противоэпидемические противотуберкулезные мероприятия перевесили чашу активного его выявления, туберкулез, как инфекционное заболевание, приобрел высокую неопределенность в развитии эпидемического процесса. И стала очевидным первостепенная роль раннего выявления заболевания, объективным качественным индикатором которого становится не столько снижение заболеваемости туберкулезом, сколько изменение клинической структуры заболевших и сокращение резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза.

### **Литература**

1. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. –Издание третье РОФ. Москва, 2015. 68 с. [Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S., et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and broad drug resistance of the pathogen. – The third edition of the ROF – Moscow, 2015. – 68 p. (In Russ.)].

2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчёты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких 2017; 96 (5): 7-16. [Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global reports of the World Health Organization on tuberculosis: formation and interpreta-

tion. *Tuberculosis and Lung diseases* 2017; 96 (5): 7-16. (In Russ.).

3. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., и др. Новая коронавирусная инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):6-14 [Veselova E.I., Russian A.E., Kamensky G.D., et al. A new coronavirus infection. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020;98(4):6-14. (In Russ.).]

4. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Москва; 2020; с. 48 [Temporary guidelines for the provision of anti-tuberculosis care in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19) All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiologists". Moscow; 2020; p. 48 (In Russ.).]

5. Гашенко А.В. Комплексное социально-эпидемиологическое изучение распространения туберкулеза в современных условиях. *Сибирский медицинский журнал* 2008; (8): 60-62. [Gashenko A.V. Comprehensive socio-epidemiological study of the spread of tuberculosis in modern conditions. *Siberian Medical Journal* 2008; (8): 60-62. (In Russ.).]

6. Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дощицин В. Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 26-30. [Grinevich V. B., Gubonina I. V., Doshchitsin V. L., et al. Features of management of comorbid patients during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19). *National Consensus 2020 // Cardiovascular therapy and prevention*. 2020; 19 (4): 26-30. (In Russ.).]

7. Кандрычын С.В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(4):66-68. [Kandrychyn S.V. Detection of cases of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and lung diseases*. 2021; 99(4):66-68. (In Russ.).]

8. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. *Тихоокеанский журнал*. 2021;1: 1609–1175. [Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculosis in the structure of comorbid pathology in patients with COVID-19. *Pacific Journal*. 2021;1:1609– 1175. (In Russ.).]

9. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Москва, 2020. 121 с. [Tuberculosis in adults: clinical recommendations. All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiologists". Moscow, 2020. 121 p. (In Russ.)]

10. Фтизиатрия: учебник Гиллер Д. Б., В. Ю. Мишин [и др.]. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020; с. 576. [Phthiology: textbook Giller D. B., V. Y. Mishin [et al.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020; p.576. (In Russ.).]

**Роечко Г.Н.** *Влияние Всемирной пандемии новой коронавирусной инфекции на выявление туберкулеза в Луганской Народной Республике.*

**Цель исследования:** изучить влияние пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на выявление и диагностику туберкулеза. В исследование включены данные статистического отчета по заболеваемости туберкулезом и смертности от него по ЛНР за 2014-2021 гг., а также результаты мониторинговых визитов по оценке эффективности проведения противотуберкулезных мероприятий в учреждениях общечелечной сети по 14 административным территориям Республики за исследуемый период времени. Системе здравоохранения ЛНР, в условиях затянувшегося военного конфликта и социальной блокады, понадобилось долгих 4 года для взятия под контроль распространение туберкулеза. К 2017 году выявляемость всеми формами туберкулеза среди городских жителей достигла довоенного 2013 года, а среди сельских жителей – превысила таковой показатель в 1,3 раза. С 2018 года в Республике регистрируется улучшение эпидемического благополучия по туберкулезу. Всемирная пандемия новой коронавирусной инфекции в корне изменила подходы к проблеме раннего выявления: активное выявление в группах риска сменилось рентген-флюорографическим скринингом среди лиц, обратившихся за медицинской помощью. В семейных и социальных очагах туберкулеза возросла роль агрессивной суперинфекции, что увеличивает риск трансмиссии инфекции среди детского населения и риск роста смертности от туберкулеза.

**Ключевые слова:** заболеваемость, смертность от туберкулеза, активное выявление, эпидемиологические последствия COVID-19.

### Summary

**Roenko G.N.** *The impact of the Worldwide coronavirus infection pandemic on the detection of tuberculosis in the Luhansk People's Republic.*

The purpose of the study: study the impact of the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) on the detection and diagnosis of tuberculosis. The study includes data from the statistical report on the incidence of tuberculosis and mortality in the LPR for 2014-2021, as well as the results of monitoring visits which assessed the effectiveness of anti-tuberculosis measures in institutions of the general medical network in 14 administrative territories of the Republic for the given chronological period. The LPR health care system, took long 4 years to control the spread of tuberculosis in the conditions of a protracted military conflict and social blockade. By 2017, the detection rate of all forms of tuberculosis among urban residents reached the pre-war 2013, and among rural residents this indicator exceeded by 1.3 times. The improvement in the epidemic well-being of tuberculosis has been registered in the Republic since 2018. The worldwide pandemic of a new coronavirus infection has radically changed approaches to the problem of early detection: active detection in risk groups has been replaced by X-ray fluorographic screening among people who have sought medical help. The role of aggressive superinfection has increased in family and social seats of tuberculosis, which increases the risk of transmission of infection among the child population and the risk of increased mortality from tuberculosis.

**Key words:** morbidity, tuberculosis mortality, active detection, epidemiological consequences of COVID-19.

*Рецензент: к.мед.н., доцент В.В. Баранова*

**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО  
ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ  
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО  
СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА**

Ю.В. Сидоренко, В.В. Демидов, Л.Н. Иванова, С.Л. Сероухова  
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»  
ГУ «Луганский республиканский кардиологический диспансер» ЛНР

### **Введение**

Гипертоническая болезнь (ГБ) является главным фактором риска развития болезней системы кровообращения и заслуживает первостепенного внимания не только с медико-социальной точки зрения, но и из-за реальных возможностей воздействия на нее [1,2]. Кроме этого, распространенной патологией является хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ), от которого страдает 7-18,2% взрослого населения [3]. Артериальная гипертензия выявляется у больных ХОБЛ с разной частотой (от 6,8% до 76,3%), составляя в среднем 34,3% [4,5]. Психоэмоциональные воздействия входят в число ведущих факторов риска ГБ [6], среди которых выделяют неблагоприятные жизненные и часто повторяющиеся стрессовые ситуации, в том числе и ПТСР [7]. На сегодняшний день остается нерешенным ряд вопросов коморбидного течения ГХ и ХОБЛ [8], а именно: недостаточно изучены особенности суточной динамики артериального давления (АД).

**Цель** – выявить особенности суточного профиля АД у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 87 больных ГБ, из них у 52 пациентов ГБ протекала в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР (1-я группа). 2-ю группу составили 35 пациентов, у которых ГБ носила изолированный характер. Наличие и степень ГБ устанавливали согласно Клиническим рекомендациям Российского Кардиологического Общества [1,2]. Верификация диагноза ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD [3]. На основании тестирования и консультации невролога выставлен ПТСР (МКБ - 10: F43.1).

Суточное мониторирование АД осуществлялось на аппарате «ВАТ41-2». Нагрузку давлением оценивали по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше граничных значений 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью и индексом площади (ИП) – как площадь между кривой суточного профиля АД и уровнем предельных значений. В посуточном профиле АД рассчитывали следующие показатели: средние значения САД, ДАД и ЧСС в сутки (24 часа); вариабельность АД, степень ночного понижения (СНП) АД. Больных каждой из двух групп разделили по СНП АД на лиц с нормальным, в пределах 10-20 %, снижением АД ночью – «dippers», больных с недостаточным (от 0 до 10 %) снижением АД ночью – «non-dippers», больных со стойким повышением ночного АД, превышающим уровень АД днем, – «night-peakers», больные с чрезмерным (более 20%) снижением АД ночью – «over-dippers». Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли на персональном компьютере (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007 (Microsoft Exel) и Statistica 6.0).

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

Пациенты каждой из двух обследованных групп были распределены по степени ночного снижения АД, неадекватность которого ассоциируется с наиболее высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Аномальные суточные профили типа «non-dipper» и «night-peaker» отмечались у 2/3 больных основной группы, а самый неблагоприятный профиль «night-peaker» наблюдался у каждого пятого пациента 1-й группы. Суточные профили АД «non-dipper» и «night-peaker» были присущи только половине больных с изолированной ГБ (2-я группа). То есть нежелательные профили АД, увеличивающие кардиоваскулярный риск, чаще встречались у больных ГБ, сочетанной с ХОБЛ на фоне ПГСР. Из данных, приведенных в таблице 1, видно, что у больных 1-й группы суточный профиль АД отличается более высоким уровнем среднесуточного САД, меньшим СНП и его большей вариабельностью, чем у больных группы сравнения. Среднесуточный уровень ДАД в обеих группах одинаков, но его СНП в основной группе меньше. Разница среднесуточных показателей САД отразилась в достоверно больших ИП и ИВ САД у пациентов с коморбидной ГБ. Эти показатели свидетельствуют об увеличении нагрузки на органы-мишени именно САД, что особенно опасно для поражения мозга и сердечной мышцы. Поскольку ДАД в течение суток вероятно не отличалась у

больных обеих групп, нагрузка диастолическим давлением была практически одинаковой в обеих группах, о чем свидетельствовало отсутствие разности расчетных показателей ИВ ДАД и ИП ДАД.

Таблица 1

Показатели СМАД у больных ( $M \pm m$ )

Показатели СМАД	Группы больных	
	1-я группа (n=52)	1-я группа (n=35)
САД, мм рт.ст.	159,6±1,6*	153,8±1,4
ДАД, мм рт.ст.	95,1±1,1	93,4±1,1
СНП САД, мм рт.ст.	10,9±0,4*	13,7±0,6
СНП ДАД, мм рт.ст.	10,6±0,4*	13,4±0,6
ВАР САД, мм рт.ст.	15,6±0,6*	13,1±0,5
ВАР ДАД, мм рт.ст.	12,9±0,4	12,3±0,4
ИП САД, мм рт. ст./г	493,5±46,2*	341,3±38,0
ИП ДАД, мм рт. ст./г	309,1±30,3	232,4±25,8
ИВ САД, %	87,8±5,3*	72,1±4,6
ИВ ДАД, %	52,1±4,4	44,6±4,1

**Примечание.** \* - достоверная межгрупповая разница ( $p < 0,05$ ).

Вариабельность ДАД в течение суток также не отличалась у больных обеих групп. Вариабельность САД у пациентов основной группы была достоверно больше. Причины этого увеличения ВАР САД обсудим ниже после анализа этой величины днем и ночью.

Анализ показателей СМАД показывает, что больший среднесуточный уровень САД у больных 1-й группы обусловлен преимущественно повышением среднедневного САД. Величина среднедневного САД у пациентов 1-й группы на  $8,6 \pm 3,6$  мм рт. ст. превышала ( $p < 0,05$ ) этот показатель у больных 2-й группы. Больший уровень САД днем сопровождался большей его нагрузкой на органы-мишени, о чем свидетельствуют большие значения ИП и ИК САД днем у пациентов основной группы. В то же время, мы не наблюдали достоверной разницы в уровнях ДАД у пациентов двух групп. У больных сочетанной патологией днем существенно повышалась ВАР САД. Поскольку граничной величиной вариабельности дневного САД является величина 15 мм рт. ст., мы оценили количество больных, у которых ВАР САД днем превышала 15 мм рт. ст. Таких лиц среди пациентов 1-й группы было 76 (69,1%). В группе сравнения ВАР САД превышала 15 мм рт.ст. днем толь-

ко у 1 больного (2,7%). Следовательно частота высокой ВАР САД в 1-й группе была достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Средняя величина ВАР САД у больных 2-й группы не превышала этой величины. Однако у больных с коморбидностью средний показатель ВАР САД выходил за допустимый уровень, превышая его на 1,5 мм рт.ст., то есть на 10,0%. Вариабельность АД при ГБ является значимой детерминантой поражения органов-мишеней. Увеличение вариабельности АД выше 15 мм рт.ст. неблагоприятно влияет на развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертность больных, риск которых возрастает на 60-70%. Различные внутренние и внешние факторы, в т. ч. физическая нагрузка, различные стрессорные воздействия и т.п. влияют на естественную вариабельность АД, имеющую место в течение дня [8]. ПТСП может быть важным стрессорным фактором, влияющим на вариабельность АД. ПТСП путём адренергической стимуляции повышает симпатическую активацию АД.

### Выводы

При СМАД аномальные суточные профили типа «non-dipper» и «night-peaker» отмечаются у 74 больных (67,2%) 1-й группы и только у 18 больных 2-й (48,6%;  $P < 0,05$ ). У больных с коморбидной патологией регистрируется более высокий уровень среднесуточного САД и существенная его вариабельность, преимущественно в дневное время. Среднесуточный уровень ДАД в обеих группах одинаков, но его среднее ночное значение в 1-й группе достоверно меньше ( $P < 0,05$ ). Вариабельность САД, которая днем превышает 15 мм рт. ст., наблюдается у 76 пациентов 1-й группы (69,1%) и только у 1 больного 2-й группы (2,7%;  $P < 0,01$ ). Коморбидные ПТСП и ХОБЛ являются важным фактором, который путем адренергической стимуляции повышает симпатическую активацию АД.

### Литература

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.)] doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. EHJ. 2016;37:2315-2381.
3. Rosenberg S.R., Mannino D.M., Kalthan R. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. Respir. Crit. Care Med. 2015; 36 (04):457-469.
4. Trinkmann F., Saur J., Borggreffe M. Cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease (copd) – current considerations for clinical

*practice. J. Clin. Med.* 2019;8(1): 69.

5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13 (4): 513-518.

6. Brewin, C.R., Andrews B., Valentine J.D. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2000; 68:748-766.

7. Spitzer C., Barnow S., Völzke H. et al. Association of posttraumatic stress disorder with low-grade elevation of C-reactive protein: Evidence from the general population. *J. Psychiatric Research.* 2010;44 (1): 15-21.

8. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. J. M. Hilde, I. Skjorten, V. Hansteen et al. *Eur. Respir. J.* 2013;41: 1031-1041.

#### Резюме

**Сидоренко Ю.В., Демидов В.В., Иванова Л.Н., Сероухова С.Л.** Суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства.

Обследовано 87 больных гипертонической болезнью, в том числе в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства (52 человека). У больных с коморбидной патологией регистрируется более высокий уровень среднесуточного систолического артериального давления и существенная его вариабельность, преимущественно в дневное время. Среднесуточный уровень диастолического артериального давления в обеих группах одинаков, но его среднее ночное значение в 1-й группе достоверно меньше ( $P < 0,05$ ). Вариабельность систолического артериального давления наблюдается у 69,1 % 1-й группы (69,1%) и только у 2,7% 2-й группы ( $P < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, посттравматическое стрессовое расстройство, суточное мониторирование артериального давления.

#### Summary

**Sidorenko Yu.V., Demidov V.V., Ivanova L.N., Seroukhova S.L.** Daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease against the background of post-traumatic stress disorder.

We examined 87 patients with arterial hypertension, including those in combination with chronic obstructive pulmonary disease against the background of post-traumatic stress disorder (52 people). In patients with comorbid pathology, a higher level of average daily systolic blood pressure and its significant variability are recorded, mainly in the daytime. The average daily level of diastolic blood pressure in both groups is the same, but its average night value in the 1st group is significantly lower ( $P < 0.05$ ). Variability of systolic blood pressure is observed in 69.1% of the 1st group (69.1%) and only in 2.7% of the 2nd group ( $P < 0.01$ ).

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, post-traumatic stress disorder, ambulatory blood pressure monitoring.

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

**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ  
НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ****Н.В. Чернова, В.В. Долгополов***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Синдром диабетической стопы (СДС) по-прежнему является сложной и актуальной проблемой в хирургии [1]. Патогенез его развития сложен: в его основе лежат полинейропатия и ангиопатия, на фоне которых могут развиваться различные гнойно-некротические процессы [3, 4]. Каждые 5 из 6 ампутаций, не связанных с травмой, производятся больным сахарным диабетом (СД). Общеизвестно, что своевременно начатое комплексное хирургическое лечение позволяет избежать ампутаций нижних конечностей у 40–60% больных СД [1]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 50–60% больных СД и способствует прогрессированию диабетической ангиопатии [4]. Поэтому разработка современных патогенетически обоснованных методов лечения, учитывающих наличие осложняющих основной процесс факторов, таких как АГ, является актуальной. В последнее время в зарубежной литературе появляются сообщения о воздействии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов кальциевых каналов на периферический кровоток в нижних конечностях при СДС на фоне АГ [5]. Ранее нами была установлена эффективность применения фотохимически активированных растворов для местного лечения гнойных процессов [2]. Ее физико-химическая концепция основана на фотохимической сенсбилизации молекул кислорода воздуха и воды. Под действием фотохимической активации стабилизируется клеточная мембрана, активируются внутриклеточные биохимические реакции, накапливаются макроэргические соединения [6]. Комплексное применение в лечении СДС фотохимически активированных мазей, ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов не проводилось, а эффективность его не изучалась. Учитывая патогенетическую целесообразность применения указанных методов у больных с СДС, мы провели настоящее исследование.

**Цель исследования.** Изучить влияние ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов в сочетании с местным применением фотохимически активированных мазей на гидрофильной основе на состояние оксигенации мягких тканей голени у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне артериальной гипертензии.

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

Под нашим наблюдением находилось 160 больных с синдромом диабетической стопы на фоне артериальной гипертензии, из них мужчин было 69 (44,3 %), женщин - 91 (55,7 %). У 8,57 % больных сахарный диабет был выявлен впервые. Давность заболевания варьировала от впервые выявленного до 36 лет. Диабет I типа выявлен у 38 (28,3 %) больных, II типа - 122 (76,2 %). Некротические осложнения СДС были выявлены у 33,75 % больных, гнойные поражения - у 67,25 %.

В зависимости от программы лечения все больные были разделены на две группы: группа сравнения (I) и основная группа (II). Группы были рандомизированы по полу, возрасту, продолжительности заболевания диабетом, выраженности гнойно-некротического процесса, уровню окклюзии и степени ишемии. В группу сравнения вошло 78 (48,75 %) больных, лечение которым проводилось по традиционным схемам: выполняли раннее широкое вскрытие гнойников, некрэктомию, при необходимости выполняли экономные ампутации. Хирургическое лечение дополняли патогенетическим консервативным лечением с применением дезагрегантов (вазонит 0,6 x 2 раза в сутки), антикоагулянтов (фраксипарин 0,6 в сутки), метаболитов (актовегин 0,6 в сутки). Основную группу составили 82 (51,25 %) больных, которым к комплексу лечения добавляли блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ: коринфар ретард по 0,2 x 2 раза в сутки и энап НЛ по 1г x 2 раза в сутки. Также в комплекс местного лечения нами впервые (заявка на патент А63В00/17 от 11.03.2004) было включено применение мазей на гидрофильной основе, фотохимически активированных при помощи аппарата "Valkion" (Швеция). Больных обеих групп переводили на дробное введение простого инсулина. Течение диабета контролировалось эндокринологом, кардиологом. У всех больных оценку уровня гликемии проводили фракционно. Уровень глюкозурии исследовали 1-2 раза в сутки. Всем больным назначали антибиотики широкого спектра действия (ципринол и цефуроксим) в сочетании с метронидазолом.

Транскутанное определение напряжения кислорода в коже голени производили оксигемометром SM 2 фирмы «Radiometer» (Дания).

### Полученные результаты и их обсуждение

Изучение кислородного баланса периферических тканей показало, что традиционное лечение оказывало незначительное позитивное воздействие на кислородный режим периферических тканей. Отмечено некоторое повышение скорости доставки кислорода на фоне лечения при неизменной скорости потребления (табл. 1).

Таблица 1

### Показатели транскутанного напряжения кислорода (pO<sub>2</sub>) в подкожной клетчатке голени у больных сахарным диабетом до и после лечения (M ± T)

Группы обследованных		Латентный период снижения pO <sub>2</sub> , С	Уровень снижения pO <sub>2</sub> за 1 мин, мм.рт.ст.	Уровень снижения pO <sub>2</sub> за 2 мин, мм.рт.ст.	Время стабилизации, с
Контрольная группа (n=78)	1	47,0±5,4	5,46±1,32	10,14±1,29	330±11,0
	2	32,4±5,2	7,64±1,14	11,26±0,92	258±14,0
	p	< 0,001	< 0,01	< 0,01	> 0,05
	p <sup>1</sup>	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,05
Основная группа	1 <sup>2</sup>	47,3±4,0	4,6±1,03	10,39±0,95	282±18,0
	2	30,0±1,4	7,11±1,52	12,74±1,12	228±35,0
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,01
	p <sup>1</sup>	< 0,05	< 0,01	< 0,001	> 0,05
I подгруппа Valkion (n=23)	1 <sup>2</sup>	46,8±5,1	5,31±1,16	10,18±1,05	314±15,1
	2	22,0±1,8	7,94±1,06	13,49±1,28	202±8,4
	p	< 0,001	< 0,01	< 0,01	> 0,05
	p <sup>1</sup>	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,05
II подгруппа Enap-HL + Corinfar retard (n=25)	1 <sup>2</sup>	52,0±6,0	5,42±1,02	10,84±1,14	312±23,0
	2	27,0±5,0	8,71±0,98	13,69±1,28	173±25,1
	p <sub>1</sub>	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
III подгруппа Enap-HL + Corinfar retard+ Valkion (n = 30)	1 <sup>2</sup>	52,0±6,0	5,42±1,02	10,84±1,14	312±23,0
	2	27,0±5,0	8,71±0,98	13,69±1,28	173±25,1
	p <sub>1</sub>	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05

**Примечание: 1** . Показатели до лечения; 2 - показатели после лечения; p

- достоверность различий с контрольной группой; р - достоверность различий показателей до и после лечения.

Данные, полученные в основной группе, указывают на достоверное повышение скорости доставки кислорода при значительно сниженной скорости потребления кислорода в периферических тканях, что говорит о достоверном улучшении кислородного баланса периферических тканей.

Причем наиболее выраженные изменения отмечались при комплексном применении Corinfar retard и Eпар НЛ с местным назначением мазей на гидрофильной основе, фотохимически активированных при помощи аппарата "Valkion" (Швеция).

#### **Выводы:**

1. При синдроме диабетической стопы отмечается достоверное снижение оксигенации мягких тканей пораженных нижних конечностей, что может привести к ухудшению репаративных процессов.

2. Включение в комплекс лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне артериальной гипертензии Corinfar retard и Eпар НЛ с местным назначением фотохимически активированных мазей на гидрофильной основе, более эффективно (по сравнению с традиционным лечением) компенсирует нарушение кислородного баланса. Это позволяет рекомендовать внедрение данного метода в клиническую практику.

#### **Литература**

1. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка «Раны и раневые инфекции». 2015; 2(3):63-83. [Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Egorova D.N. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Journal them. prof. B.M. Kostyuchenko Wounds and wound infections. 2015; 2(3):63-83. (In Russ.)].

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2013. 120 с. [Algorithms of special medical aid to patients with diabetes mellitus. Eds. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow, 2013. 120 p. (In Russ.)].

3. Аничков М.Н., Золоторевский В.Я., Юркевич Н.П. Лечение заболеваний артерий конечностей при сахарном диабете. Клиническая медицина. 2019;7:60-64. [Anichkov M.N., Zolotarevsky V.Ya., Yurkevich N.P. Treatment of diseases of the arteries of the extremities in diabetes mellitus. Clinical medicine. 2019;7:60-64. (In Russ.)].

4. Bayer A.S. *Acarbose. A new principle of the treatment of diabetes mellitus.* 2003:74–92.

5. Early J.S., Hansen S.T. *Surgical reconstruction of the diabetic foot – a salvage approach for midfoot collapse.* *Foot and Ankle International.* New York : Elsevier, 2002. 972 p.

6. Hulten L. M., Holmstrom M. *Harmfull singlet oxygen can be helpful.* *Free Radic Biol. Med.* 1999;27(11-12):1203-1207.

### Резюме

**Чернова Н.В., Долгополов В.В.** *Опыт лечения синдрома диабетической стопы с гнойно-некротическими осложнениями на фоне гипертензии.*

Лечение СДС с гнойно-некротическими осложнениями по-прежнему остается актуальной проблемой в хирургии. Сочетание СДС с АГ значительно ухудшает течение и прогноз основного заболевания. Применение в комплексе лечения СДС на фоне АГ блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ в комплексе с местным применением мазей на гидрофильной основе, активированных аппаратом Valkion, позволяет снизить проявления гипоксии тканей нижних конечностей, определенные методом транскутанной оксигеметрии.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, фотохимическая активация.

### Summary

**Chernova N.V, Dolgoplov V. V.** *The experience of the treatment of combination diabetic foot necrotic suppurative complications with arterial hypertension.*

Treatment diabetic foot necrotic suppurative complications stay an actual problem in surgery. Combination diabetic foot with arterial hypertension considerably is worsened with current and the forecast of the basic disease. Application in a complex of treatment of combination diabetic foot necrotic suppurative complications with arterial hypertension calcium channel-blocking agents and inhibitors of the angiotensin converting enzyme in a combination to local application of ointments on hydrophilic basis, activated by device Valkion, allows to reduce displays of oxygen starvation fabrics of the bottom finite nesses, determined by a method of the transcutaneous oxygenometry.

**Key words:** diabetic foot, inhibitors of the angiotensin converting enzyme, calcium channel-blocking agents, photochemical activation.

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

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

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ БЕЛЫХ КРЫС ЮВЕНИЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ИНГАЛЯЦИОННОМУ ВЛИЯНИЮ ФОРМАЛЬДЕГИДА**

**М.И. Онищенко, В.Н. Волошин**

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

### **Введение**

В настоящее время формальдегид (ФА) относится к широко распространенным поллютантам [12]. ФА – это химическое соединение, которое активно используется в деревообрабатывающей промышленности [13], производстве полимерных (фенолоформальдегидные смолы и т.п.) и других материалов [1], применяется в качестве консерванта для средств косметики [9] и пищевых продуктов [10]. ФА является продуктом сгорания биомассы и облучении солнечным светом гуминовых веществ [3]. Известно, что воздействие ФА приводит к аллергическим заболеваниям у человека, а также к развитию онкологических заболеваний [6]. Очевидно, что большая часть населения в своей повседневной жизни подвергается влиянию ФА. Распространенность ФА в атмосферном воздухе как внутри, так и вне помещений, негативные эффекты его воздействия на здоровье, отсутствие морфологических работ по влиянию на организм экспериментальных животных низких концентраций ФА обуславливают актуальность проведения настоящего исследования.

**Цель работы** – изучение показателей гистоморфометрии селезенки крыс ювенильного возраста, подвергавшихся ингаляционному воздействию ФА.

### **Материалы и методы исследования**

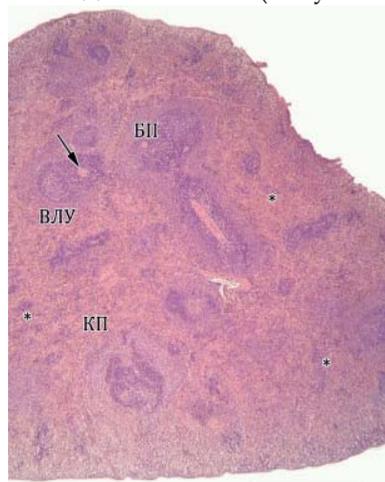
Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с исходной массой тела 130-150 г. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Все животные были разделены на 2 серии, каждая из которых состояла из 6 групп (по 6 крыс в каждой). Первую серию составили контрольные крысы (К). Во вторую серию (Ф) вошли животные, по-

двергавшиеся ингаляционному влиянию ФА в концентрации 2,766 мг/м<sup>3</sup> (1 час/день ежедневно). Животные серии Ф были разделены на группы – 1, 2, 3, 4 и 6. Крысы этих групп подвергались воздействию ФА соответственно в течение 10, 20, 30, 60 и 90 дней. Крысы 5 группы получали 60 экспозиций ФА, после чего 30 дней находились в стандартных условиях вивария. Животные серии К находились в таких же условиях, как и крысы серии Ф, за исключением контакта с ФА. При выполнении эксперимента руководствовались правилами работы с лабораторными животными, используемыми в биомедицинских исследованиях [11].

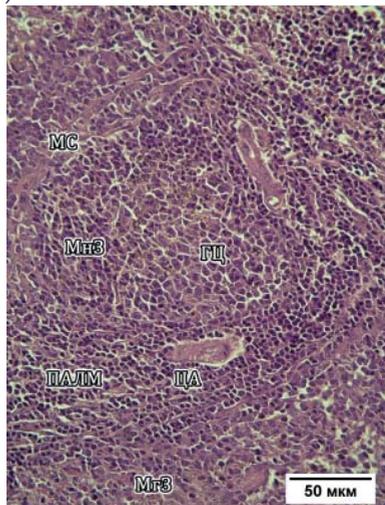
После завершения экспозиций ФА животные выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Забор селезенки проводился в соответствии с общепринятыми методиками. После этого органы фиксировали в 10% растворе формалина. Перед проведением гистологического исследования органы промывали в проточной воде, обезжовивали в этиловом спирте по общепринятой методике, проводили через хлороформ и хлороформо-парафиновую смесь и парафин с добавлением пчелиного воска и заливали в парафино-восковые блоки. После изготовления на санном микротоме срезов толщиной 4-5 мкм последние окрашивали гематоксилином и эозином. После этого срезы помещали в канадский бальзам под покровное стекло. Изучали строение органа на светооптическом уровне с помощью микроскопа Olympus VX-41. Гистологические препараты фотографировали. С помощью программы «ImageJ» определяли некоторые гистоморфометрические параметры: площадь гистологического среза, занимаемую белой (БП) и красной пульпой (КП), соединительнотканым компонентом. Определяли количество вторичных лимфоидных узелков, диаметр лимфоидных узелков, диаметр герминативных центров, ширину мантийной и маргинальной зон и ширину периартериальных лимфоидных муфт. По этому алгоритму исследовали каждый 10-й серийный срез селезенки. Количественные данные, полученные в результате проведенного исследования, обрабатывались с применением методов вариационной статистики при помощи программы «Statistica 10.0». Проводили двухфакторный анализ полученных результатов. Достоверной считали статистическую ошибку менее 5% ( $p < 0,05$ ). Значение  $t$  критерия Стьюдента считали критичным на уровне 2,23.

## Полученные результаты и их обсуждение

Структура поперечного среза селезенки крыс ювенильного возраста, подвергавшихся влиянию ФА, в целом является типичной для этого вида животных (Рисунки 1 и 2).



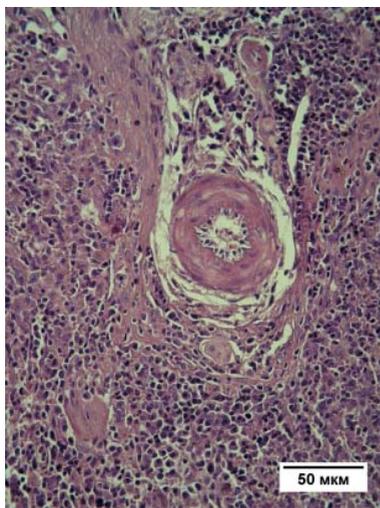
**Рисунок 1.** Микрофотография селезенки крысы 4 группы серии Ф. БП – белая пульпа; ВЛУ – вторичный лимфоидный узелок; КП – красная пульпа; стрелка – центральная артерия; звездочки – очаги экстрамедуллярного кроветворения. Гематоксилин и эозин. Объектив – х4.



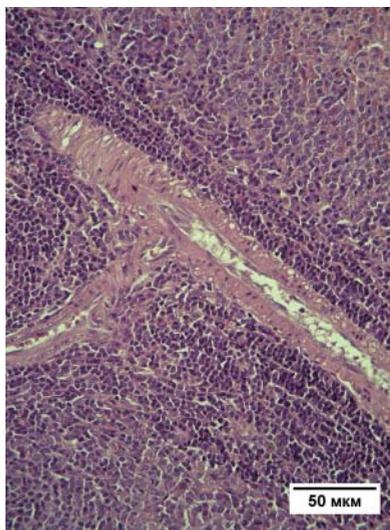
**Рисунок 2.** Микрофотография селезенки крысы 1 группы. ГЦ – герминативный центр; МгЗ – маргинальная зона; МгЗ – мантийная зона; МС – маргинальный синус; ЦА – центральная артерия. Гематоксилин и эозин. Объектив-х40.

На периферии среза определяется капсула селезенки, которая состоит из плотной волокнистой соединительной ткани, между волокнами которой определяются клетки неисчерченной мышечной ткани. Капсула зачастую имеет волнистый вид и покрыта снаружи мезотелием. В области ворот органа и от его поверхности вглубь органа отходят трабекулы, содержащие трабекулярные кровеносные сосуды. На разных увеличениях микроскопа видно, что с увеличением срока выведения животных из эксперимента количество лимфоидных элементов белой пульпы возрастает. Кроме этого, отмечается заметное увеличение на гистологическом срезе количества вторичных лимфоидных узелков. Большие лимфоциты,

фолликулярные дендритные клетки и макрофаги, в основном представляющие клеточный состав герминативных центров узелков, расположены не так плотно, как в мантйной зоне, что определяется как более светлые участки. Мантйная зона лимфоидного узелка отделяется от его маргинальной зоны краевым синусом. Периартериальные лимфоидные муфты и лимфоидные узелки окружены маргинальной зоной, которая содержит большое количество ретикулярных клеток, средних лимфоцитов и небольшое количество больших лимфоцитов. По своей периферии краевая зона продолжается в красную пульпу. При этом зона данного перехода определяется достаточно четко. На поперечных срезах трабекулярных (Рисунок 3), а также центральных (Рисунок 4) артерий хорошо заметны все слои стенки сосудов.



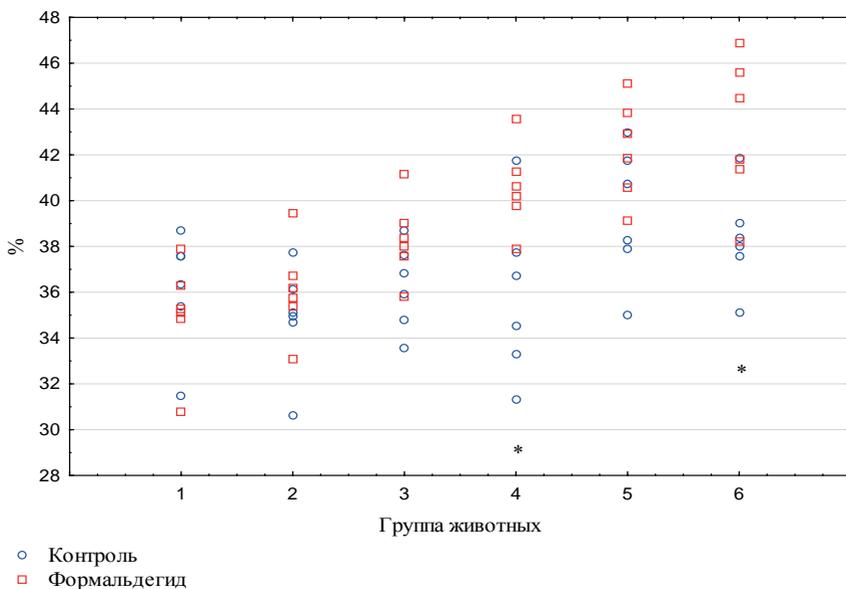
**Рисунок 3.** Микрофотография селезенки крысы 5 группы. В центре рисунка – поперечное сечение трабекулярной артерии. Гематоксилин и эозин. Объектив – х40.



**Рисунок 4.** Микрофотография селезенки крысы 3 группы. Ветвление центральной артерии (ЦА) и ее продольный срез. Вокруг ЦА – ряды малых лимфоцитов периартериальной лимфоидной муфты. Гематоксилин и эозин. Объектив–х40.

Диапазон средних значений площади гистологического среза, занимаемой БП, у животных серии Ф находился в пределах от

35,03±2,36% (1-я группа) до 43,06±3,19% (6-я группа). Отмечается, что средние значения данного параметра преобладали над показателями контроля, начиная с 20-го дня наблюдения (Рисунок 5). При этом альтернативная гипотеза подтверждена при сравнении данных в 4-х группах – 12,92% ( $p=0,021$ ) и 6-х группах – 12,34% ( $p=0,013$ ). Результаты двухфакторного дисперсионного анализа показали, что эффект фактора продолжительности наблюдения на площадь гистологического среза селезенки крыс, занимаемой БП, был выраженным, что позволило определить критерий Фишера на уровне 10,89 ( $p<0,001$ ). В то же время второй фактор (воздействие ФА) также оказывал выраженное влияние на этот гистоморфометрический показатель ( $F_{5,60}=16,65$ ;  $p<0,0001$ ). При этом сочетанное влияние указанных выше факторов также было статистически значимым ( $F_{5,60}=2,40$ ;  $p=0,0475$ ).



**Рисунок 5.** Диаграмма рассеяния значений площади гистологического среза селезенки, занимаемой БП.

В ходе эксперимента наблюдалось некоторое снижение площади гистологического среза селезенки, занимаемой КП. Так, если через 10 дней от начала наблюдения этот параметр составил 58,68±2,47%, то через 90 дней он находился на уровне 51,53±2,03 (5-я группа) и

49,43±2,99% (6-я группа). Статистически достоверное уменьшение этого показателя от контроля было установлено в 3-й, 4-й и 5-й группах животных соответственно на 6,81% ( $p=0,012$ ), 7,78% ( $p=0,036$ ) и 8,10% ( $p=0,004$ ). Результаты двухфакторного дисперсионного анализа продемонстрировали значительную величину критерия Фишера при определении эффекта фактора продолжительности наблюдения на площадь гистологического среза селезенки, занимаемой КП ( $F_{5,60}=10,66$ ;  $p<0,001$ ). В то же время второй изучаемый в эксперименте фактор (воздействие ФА) оказывает выраженное влияние на этот показатель ( $F_{5,60}=22,12$ ;  $p<0,001$ ). Сочетанное влияние указанных выше факторов было статистически незначимым ( $F_{5,60}=1,30$ ;  $p=0,2740$ ).

Площадь гистологического среза селезенки, занимаемая соединительнотканым компонентом, в течение эксперимента у крыс, подвергавшихся влиянию ФА, изменялась незначительно – с 6,29±0,45% в 1-й группе до 7,51±0,35% – в 6-й группе животных. Максимальное среднее значение данного показателя отмечено у крысы 2-й группы – 9,23%. Альтернативную гипотезу удалось подтвердить при сравнении этого параметра у животных 5-й группы. Отличие с контролем в данном случае составило 38,53% ( $p=0,014$ ). Эффект фактора продолжительности наблюдения на показатель площади гистологического среза селезенки, занимаемая соединительнотканым компонентом, не был значительным, что позволило установить критерий Фишера на уровне 1,90 ( $p=0,1075$ ). Воздействие ФА также не оказывало выраженного влияния на этот показатель –  $F_{5,60}=1,13$  ( $p=0,2919$ ), как и сочетанный эффект изучаемых факторов –  $F_{5,60}=0,73$ ;  $p=0,6043$ ).

В ходе эксперимента наблюдалось некоторое увеличение диаметра лимфоидных узелков селезенки крыс серии Ф. Так, если через 10 дней от начала наблюдения этот параметр составил 407,76±27,53 мкм, то через 90 дней он находился на уровне 425,53±19,64 (5-я группа) и 440,80±20,35 (6-я группа). При этом отмечено увеличение данного параметра в сравнении с контролем. Если до 30-го дня наблюдения отличия от контроля были статистически недостоверными, то в 4-й, 5-й и 6-й группах крыс разница средних значений диаметра лимфоидных узелков определена на достаточно высоком уровне при вероятности ошибки критерия Стьюдента ( $t$ ) ниже критического (Таблица). Двухфакторный дисперсионный анализ полученных данных показал, что эффект фактора продолжительности на-

блюдения на диаметр лимфоидных узелков селезенки крыс не были существенным. При этом вероятность ошибки критерия Фишера зафиксирована на уровне, значительно выше критического ( $F_{5,60}=1,54$ ;  $p=0,1920$ ). Влияние на организм животных второго фактора (ФА) было существенным ( $F_{5,60}=33,68$ ;  $p<0,0001$ ).

Таблица

**Показатели гистоморфометрии компонентов БП**

Серия	Группа	Диаметр лимфоидных узелков, мкм			Количество вторичных лимфоидных узелков		
		Mean	SD	p	Mean	SD	p
Контроль	1	412,63	19,05	-	10,83	0,72	-
	2	394,52	18,21	-	10,53	0,69	-
	3	407,29	23,23	-	12,20	0,69	-
	4	401,88	22,93	-	11,83	0,70	-
	5	383,95	24,89	-	11,97	0,54	-
	6	381,18	25,73	-	12,50	0,60	-
Формальдегид	1	407,76	27,53	0,729	12,59	0,88	0,004
	2	416,42	26,99	0,131	12,03	0,78	0,005
	3	434,62	24,80	0,077	14,36	0,82	0,001
	4	448,78	25,60	0,007	13,72	0,81	0,001
	5	425,53	19,64	0,009	14,28	0,66	<0,001
	6	440,80	20,35	0,001	14,95	0,66	<0,001

Вероятность ошибки критерия Фишера при сочетанном влиянии изучаемых факторов позволила отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии выраженного их совместного эффекта ( $F_{5,60}=2,79$ ;  $p=0,0247$ ). Количество вторичных лимфоидных узелков селезенки крыс, находившихся в условиях воздействия ФА, увеличилось во всех группах животных (см. Таблицу). При этом альтернативная гипотеза подтверждена при сравнении данных в группах с соответ-

ствующей продолжительностью эксперимента. Так, например, отличия средних значений рассматриваемого параметра от контроля в 1-й и 2-й группах животных составили соответственно 16,25% ( $p=0,004$ ) и 14,25% ( $p=0,005$ ), а в 3-й и 4-й группах – 17,70% ( $p=0,001$ ) и 15,98% ( $p=0,001$ ). Такими же статистически значимыми отличия определены и через 90 дней наблюдения. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа показали, что эффект фактора продолжительности наблюдения на количество вторичных лимфоидных узелков селезенки был выраженным, что позволило определить критерий Фишера на высоком уровне ( $F_{5,60}=21,25$ ;  $p<0,001$ ). Такое же выраженное влияние оказывал и второй фактор (воздействие ФА), влияние которого изучалось в эксперименте ( $F_{5,60}=92,50$ ;  $p<0,0001$ ). При этом сочетанное влияние указанных выше факторов не было статистически значимым ( $F_{5,60}=0,75$ ;  $p=0,5904$ ).

Ширина маргинальной зоны селезенки крыс, подвергавшихся влиянию ФА, увеличилась с  $67,78\pm 4,58$  мкм (1-я группа) до  $78,0\pm 3,64$  мкм (6-я группа). При этом значения данного гистоморфометрического показателя, начиная с 20-го дня наблюдения, были выше контрольных значений. Статистически достоверные отличия данного параметра от контроля определены в 4-й, 5-й и 6-й группах крыс соответственно на 10,15% ( $p=0,015$ ), 8,34% ( $p=0,032$ ) и 17,32% ( $p=0,001$ ). Эффект фактора продолжительности наблюдения на ширину маргинальной зоны селезенки животных был значительным, что позволило установить критерий Фишера на достаточно высоком уровне ( $F_{5,60}=3,57$ ;  $p<0,001$ ). Воздействие ФА также оказывало выраженное влияние на этот показатель ( $F_{5,60}=33,22$ ;  $p<0,0001$ ), как и сочетанное влияние указанных выше факторов ( $F_{5,60}=2,96$ ;  $p=0,0189$ ).

Диапазон средних значений ширины мантийной зоны вторичных лимфоидных узелков у животных серии Ф находился в пределах от  $60,72\pm 4,10$  мкм (6-я группа) до  $69,18\pm 3,19$  мкм (1-я группа). Отмечается, что средние значения данного параметра были ниже показателей контроля на всех сроках наблюдения. При этом альтернативная гипотеза подтверждена при сравнении данных в 4-х группах – 8,79% ( $p=0,019$ ) и 6-х группах – 12,56% ( $p=0,002$ ). Результаты двухфакторного дисперсионного анализа показали, что эффект фактора продолжительности наблюдения на ширину мантийной зоны селезенки крыс был выраженным, что позволило определить критерий Фишера на высоком уровне ( $F_{5,60}=3,78$ ;  $p=0,0048$ ). В то же время второй фак-

тор (воздействие ФА) также оказывал выраженное влияние на этот гистоморфометрический показатель ( $F_{5,60}=23,76$ ;  $p<0,0001$ ). При этом сочетанное влияние указанных выше факторов не было статистически значимым ( $F_{5,60}=1,27$ ;  $p=0,2897$ ).

Диаметр герминативного центра вторичных лимфоидных узелков в течение эксперимента увеличился незначительно – с  $105,66\pm 4,88$  мкм в 1-й группе до  $113,97\pm 7,69$  мкм – в 6-й группе. Максимальное среднее значение данного показателя отмечено в 6-й группе крыс, а минимальное в 3-й –  $101,25\pm 5,78$  мкм. При этом альтернативная гипотеза подтверждена при сравнении данных в 4-х –  $8,27\%$  ( $p=0,037$ ), 5-х –  $8,11\%$  ( $p=0,039$ ) и 6-х группах –  $11,39\%$  ( $p=0,010$ ). Двухфакторный дисперсионный анализ полученных результатов показал, что эффект фактора продолжительности наблюдения на диаметр герминативного центра крыс был существенным. При этом вероятность ошибки критерия Фишера зафиксирована на уровне, значительно ниже критического ( $F_{5,60}=2,96$ ;  $p=0,0188$ ). Влияние на организм животных второго фактора (ФА) также было существенным ( $F_{5,60}=24,24$ ;  $p<0,0001$ ). Вероятность ошибки критерия Фишера при сочетанном влиянии изучаемых факторов позволила подтвердить нулевую гипотезу об отсутствии выраженного их совместного эффекта ( $F_{5,60}=0,81$ ;  $p=0,5484$ ). Ширина периартериальной лимфоидной муфты, как и в контроле, под влиянием ФА изменяется незначительно. Так, если отличия данного параметра от контрольных значений в 1-й и 2-й группах составили  $3,20\%$  ( $p=0,263$ ) и  $3,63\%$  ( $p=0,261$ ), то в 3-й и 4-й группах – соответственно  $2,60\%$  ( $p=0,483$ ) и  $2,98\%$  ( $p=0,351$ ). Нулевая гипотеза по данному параметру гистоморфометрии подтверждена также и через 90 дней наблюдения у животных 5-й и 6-й групп. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа позволили определить критерий Фишера на высоком уровне при определении эффекта фактора продолжительности наблюдения на ширину периартериальной лимфоидной муфты ( $F_{5,60}=3,52$ ;  $p=0,0074$ ). Воздействие на животных ФА также оказывает выраженное влияние на этот показатель гистоморфометрии ( $F_{5,60}=6,83$ ;  $p=0,0113$ ). Сочетанное влияние фактора «группа животных» и фактора воздействия формальдегида было статистически незначимым ( $F_{5,60}=0,09$ ;  $p=0,9942$ ).

Полученные результаты согласуются с данными некоторых авторов [7], которые подтверждают тот факт, что клетки селезен-

ки как достаточно зрелые лимфоидные клетки характеризуются устойчивостью к повреждающим факторам. Эта устойчивость по мнению авторов может быть вызвана наличием на клетках селезенки незначительного количества рецепторов к глюкокортикоидам и высоким уровнем экспрессии bcl-2 [8].

На клетках селезенки содержатся также рецепторы к опиоидам, стимуляция которых при стрессе также способна к запуску избыточного апоптоза лимфоидных клеток [2]. Увеличения площади БП и ее составляющих в условиях эксперимента соответствуют данным других авторов, отмечающих повышение пролиферации лимфоидной ткани в периферийных органах иммунной системы при условии действия неблагоприятных экзогенных факторов [4, 5].

### Выводы

1. Ингаляционное влияние ФА приводит к увеличению площади гистологического среза селезенки, занимаемой БП.

2. Увеличение площади БП селезенки крыс серии Ф происходит преимущественно за счет увеличения количества вторичных лимфоидных узелков и увеличения ширины маргинальной зоны.

### Литература

1. Checkoway H, Ray RM, Lundin JL, et al. Lung cancer and occupational exposures other than cotton dust and endotoxin among women textile workers in Shanghai, China. *Occupational and Environmental Medicine*. 2011;68(6):425–9. doi: 10.1136/oem.2010.059519.
2. Чейдо М., Идова Г.В. Эффект блокады дофаминовых D1- и D2-рецепторов на иммуностимулирующее влияние агониста опиоидных  $\delta 1$ -рецепторов DPDPE у мышей с различным психоэмоциональным состоянием. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78:27-9. [Chejdo M, Idova GV. Effekt blokady dofaminovyh D1- i D2-receptorov na immunostimuliruyushchee vliyanie agonista opioidnyh  $\delta 1$ -receptorov DPDPE u myshey s razlichnym psihoemocional'nyh sostoyaniem. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78:27-9 (in Russ.)].
3. Chen Y, Liu L, Su J, et al. Role of humic substances in the photodegradation of naproxen under simulated sunlight. *Chemosphere*. 2017;187:261-267. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.110.
4. Elmore SA. Enhanced histopathology of the spleen. *Toxicol Pathol*. 2006;34:648–55. doi: 10.1080/01926230600865523.
5. Golalipour MJ, Kord H., Ghafari S, et al. Morphometric alterations of the rat spleen following formaldehyde exposure. *Folia Morphol (Warsz)*. 2008;67(1):19-23.

6. International Agency for Research on Cancer (2006). *Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol*. Lyon: IARC.

7. Laukova M, Vargovic P, Rokytova I, et al. Repeated stress exaggerates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in the rat spleen. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(1):195-208. doi: 10.1007/s10571-017-0546-5y.

8. Li Y, Jiang W, Li ZZ, et al. Repetitive restraint stress changes spleen immune cell subsets through glucocorticoid receptor or  $\beta$ -adrenergic receptor in a stage dependent manner. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2018;495(1):1108-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.11.148.

9. Malinauskiene L, Blaziene A, Chomiciene A, et al. Formaldehyde may be found in cosmetic products even when unlabeled. *Open Medicine*. 2015;10(1):323-8. doi: 10.1515/med-2015-0047.

10. Nowshad F, Islam MN, Khan MS. Concentration and formation behavior of naturally occurring formaldehyde in foods. *Agriculture & Food Security*. 2018;7(17):1-8.

11. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. (ред.) *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. М.: Профиль-2С, 2010. с. 358. [Karkishhenko N.N., Gracheva S.V. (ed.) *Rukovodstvo po laboratornym zhitotnym i al'ternativnym modeljam v biomeditsinskiih issledovanijah*. М.: Profil-2S, 2010. p. 358. (In Russ.)].

12. Sayfutdinov TA, Mamadiev RA, Pavlova KA. Analysis of formaldehyde absorption enhancement methods in formalin production. *Herald of Kazan Technological University*. 2015;18(24):45-6. [Саифутдинов Т.А., Мамадиев Р.А., Павлова К.А. Анализ способов интенсификации абсорбции формальдегида в производстве формалина. *Вестник технологического университета*. 2015;18(24):45-6. (In Russ.)].

13. Vardoulakis S, Giagloglou E, Steinle S, et al. Indoor Exposure to Selected Air Pollutants in the Home Environment: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8972. doi: 10.3390/ijerph17238972.

#### Резюме

**Онищенко М.И., Волошин В.Н.** Морфологические изменения селезенки белых крыс ювенильного возраста, подвергавшихся ингаляционному влиянию формальдегида.

Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с исходной массой тела 130-150 г. Животные подвергались ингаляционному влиянию формальдегида (ФА) в концентрации 2,766 мг/м<sup>3</sup> (1 час/день ежедневно) 10, 20, 30, 60 и 90 дней. Забор селезенки и ее подготовка к гистологическому исследованию проводились в соответствии с общепринятыми методиками. Изучали строение органа на светооптическом уровне с помощью микроскопа Olympus VX-41. Определяли площадь гистологического среза, занимаемую белой (БП), красной пульпой (КП), соединительнотканым компонентом, количество вторичных лимфоидных узелков, их диаметр, диаметр герминативных центров, ширину мантгийной и

маргинальной зон и ширину периартериальных лимфоидных муфт. Диапазон средних значений площади гистологического среза, занимаемой БП, у животных серии Ф находился в пределах от  $35,03 \pm 2,36\%$  до  $43,06 \pm 3,19\%$ . Средние значения данного параметра преобладали над показателями контроля, начиная с 20-го дня наблюдения. В ходе эксперимента наблюдалось некоторое увеличение диаметра лимфоидных узелков селезенки крыс серии Ф. Так, если через 10 дней от начала наблюдения этот параметр составил  $407,76 \pm 27,53$  мкм, то через 90 дней он находился на уровне  $425,53 \pm 19,64$  (5-я группа) и  $440,80 \pm 20,35$  (6-я группа). Если до 30-го дня наблюдения отличия от контроля были статистически недостоверными, то в 4-й, 5-й и 6-й группах крыс разница средних значений диаметра лимфоидных узелков определена на достаточно высоком уровне. Влияние ФА приводит к увеличению площади гистологического среза селезенки, занимаемой БП, преимущественно за счет увеличения количества вторичных лимфоидных узелков и увеличения ширины маргинальной зоны.

**Ключевые слова:** селезенка, крыса, формальдегид, световая микроскопия.

#### Summary

**Onyshchenko M.I., Voloshin V.N.** *Morphological changes in the spleen of juvenile white rats exposed to formaldehyde inhalation.*

The work was performed on 72 white male rats with an initial body weight of 130-150 g. The animals were exposed to the inhalation effect of formaldehyde (FA) at a concentration of  $2.766 \text{ mg/m}^3$  (1 hour/day daily) for 10, 20, 30, 60 and 90 days. The sampling of the spleen and its preparation for histological examination were carried out in accordance with generally accepted methods. The structure of the organ was studied at the light microscopy level using an Olympus BX-41. The area of the histological section occupied by the white (WP), red pulp (RP), connective tissue component, the number of secondary lymphoid nodules, their diameter, the diameter of the germinal centers, the width of the mantle and marginal zones, and the width of the periarterial lymphoid sheaths were determined. The range of average values of the area of the histological section occupied by WP ranged from  $35.03 \pm 2.36\%$  to  $43.06 \pm 3.19\%$ . The mean values of this parameter prevailed over the control values, starting from the 20th day of observation. During the experiment, a slight increase in the diameter of lymphoid nodules in the spleen of rats was observed. Thus, if after 10 days from the start of observation this parameter was  $407.76 \pm 27.53 \text{ }\mu\text{m}$ , then after 90 days it was at the level of  $425.53 \pm 19.64$  (5th group) and  $440.80 \pm 20.35$  (6th group). If before the 30th day of observation the differences from the control were statistically insignificant, then in the 4th, 5th and 6th groups of rats the difference in the average values of the diameter of lymphoid nodules was determined at a fairly high level. The influence of FA leads to an increase in the area of the histological section of the spleen occupied by WP, mainly due to an increase in the number of secondary lymphoid nodules and an increase in the width of the marginal zone.

**Key words:** spleen, rat, formaldehyde, light microscopy.

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

**ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ НА МОРФОЛОГИЮ  
КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК РОГОВИЦЫ ГЛАЗА  
ЧЕЛОВЕКА НА АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЕ**

**А.С. Кавелина, А.Г. Попандопуло, А.И. Кравченко**  
*Институт неотложной и восстановительной хирургии  
им. В. К. Гусака МЗ ДНР*

**Введение**

По данным Всемирной организации здравоохранения заболевания роговицы составляют 1/4 от всех болезней глаз и являются причиной от 3 до 5 % слепоты во всем мире, что является достаточной важной и актуальной проблемой офтальмохирургии [1]. За последнее время в Российской Федерации выявлено более 450 тысяч слабовидящих и слепых, из них пациенты с патологией роговицы составляют 18% [2]. В клинической практике находят применение методы для лечения патологических состояний роговицы глаза человека, используя собственные ресурсы организма – «стволовые клетки». Стволовые клетки обладают уникальными свойствами самообновления и возможностью дифференцироваться в специфические виды клеток, что является основанием для их применения в регенерации поврежденного роговичного эпителия.

Эпителиальные стволовые клетки поддерживают нормальную поверхность эпителия роговицы и ее прозрачность. Лимбальные стволовые клетки (ЛСК) представляют популяцию низкодифференцированных клеток эпителия лимбальной зоны [3], препятствуют инвазии конъюнктивального эпителия на поверхность роговицы [4]. В связи с отсутствием идеального субстрата в области создания биоинженерных конструкций искусственной роговицы, актуальной является разработка методик с совокупностью необходимых условий *in vitro* [5].

В настоящее время широкое применение в реконструкции последствий повреждений глаза получила амниотическая мембрана (АМ) [6]. Амнион является самым внутренним слоем зародышевых оболочек человека. Содержащие в составе АМ цитокины и факторы роста обуславливают ее уникальные биологические свойства. АМ

обладая низкой иммуногенностью, препятствует послеоперационной инфекции, а также может служить субстратом для культивирования стволовых эпителиальных клеток.

Криобиология вносит существенный вклад в изучение влияния низких и сверхнизких температур на живые объекты. Согласно данным литературы изучено влияние процесса криоконсервации на функциональную целостность стволовых клеток и их успешное применение в клинической медицине [7]. Криоконсервация является единственным известным методом, способным обеспечить длительную сохранность жизнеспособных клеток, а также матриц [8].

Возможность использовать криоконсервированную АМ как подложку для культивирования поверхностных слоев роговицы глаза человека с последующей криоконсервацией, с сохранением жизнеспособности клеток, позволит применять ее при многочисленных патологических процессах роговицы глаза, что во многом предопределяет исход осложнений.

**Цель** исследования состояла в подтверждении сохранности и жизнеспособности культивированных клеток роговицы в составе многослойного культивирования на поверхности амниотической мембраны после непродолжительного хранения в жидком азоте.

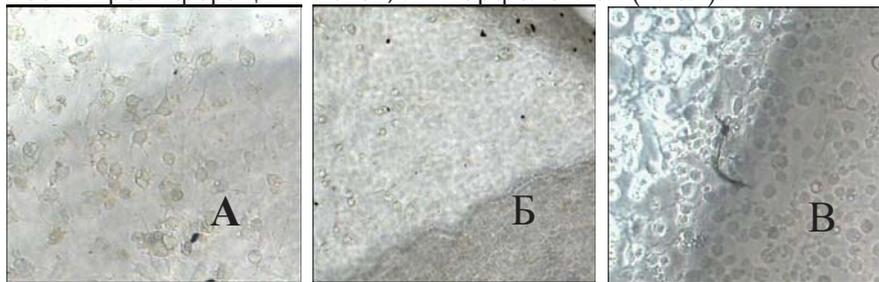
#### **Материалы и методы исследования**

В качестве биологического субстрата была выбрана сертифицированная криозамороженная АМ, протестированная на контаминацию к возбудителям инфекций, которая представляет собой биогенный стимулятор, обладающий прочностью и пластичностью.

Не составляет сложности определить базальную мембрану и стромальную сторону при первичной заготовке свежего амниона и помещения на нитроцеллюлозную бумагу. Стромальная сторона АМ шероховатая, не блестит, липкая, а сторона базальной мембраны гладкая, блестящая и не обладает адгезивными свойствами. Определенную трудность составляет дифференцировка сторон у АМ после криоконсервации. Стромальная сторона амниона утрачивает свою «липкость».

Для исследования были использованы активно пролиферирующие клеточные линии ЛСК, выделенные с зоны палисадов Фогта [9], содержащие в своем составе стволовые и клетки плоского эпителия (КПЭ) роговицы глаза человека, протестированные на контаминацию к возбудителям инфекций [10].

В 8-ми луночное плато ( $\mu$ -Slide 8 well, IBIDI, GmbH), где каждая лунка 1см×1см помещали АМ, плотно расправляли по пластику, наносили на поверхности амниона по 10 тыс. ЛСК в 200 мкл питательной среды DMEM/F12 («Sigma», США), содержащей 20% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, «Биолот»), и ряд ростовых факторов. Смену сред проводили каждые 24 часа в течение 4 суток. Культивирование осуществляли в стандартных условиях в CO<sub>2</sub> инкубаторе, с влажностью 95% при температуре 37°C. На протяжении этого периода наблюдали за сменой активности пролиферации клеток, их морфологией (Рис.1).



**Рис. 1.** А - 1 сутки культивирования ЛСК на поверхности АМ. ФКМ. Окуляр х10, объектив х4, Б- 4 сутки культивирования ЛСК на поверхности АМ. В- 3 сутки культивирования КПЭ на поверхности АМ с культивированными ЛСК. ФКМ. Окуляр х10, объектив х 10.

После достижения конфлуэнтного лимбального монослоя на поверхности АМ, наносили суспензию КПЭ роговицы и культивировали в течение 3–5 дней при тех же условиях. В качестве контроля использовали небольшие лоскуты АМ, помещенные в 8- луночное плато с питательной средой без добавления клеток.

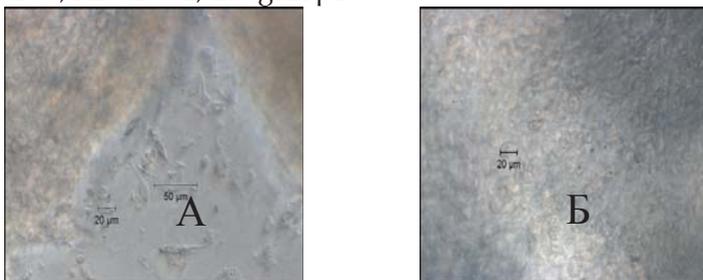
Визуализацию и фотодокументирование культур проводили при помощи инвертированного микроскопа Leica DM IL, рабочей станции для обработки изображений Leica QWin500 Standart (версия 2.3, сэр. №3069) и видеокамеры JVC ТК-С1300Е (Япония). Клеточные культуры микроскопировали при 40-, 100-, и 200-кратном увеличении.

Анализ метаболической активности культивированных ЛСК и КПЭ на поверхности АМ проводили с помощью ММТ- теста. Оптическая плотность полученного раствора измерялась с использованием фотометра для многофункционального анализа Synergy HT BioТек Instruments (США), возбуждение при 530нм, эмиссия 590нм,

с помощью программы KC4 System ID: U2TH-2H3M-80, License Number: 6DVK-L3TOV.

После завершения культивирования полученный биоэквивалент поверхностных слоев роговицы глаза человека помещали на небольшую подложку и запаивали в составе криозащитной среды в пакет (Nunc, Германия), размером 2 см х 3 см, с дальнейшим погружением в жидкий азот при температуре  $-196^{\circ}\text{C}$ . Через 2 месяца хранения образцы размораживали и проводили иммуногистохимические исследования (Рис.2).

В настоящее время не существует окончательного списка антител, которые могут предположительно указывать на принадлежность к компартменту СК лимба. Для изучения их биологии с одной стороны, и с другой – применения СК в клинике, среди предложенных маркеров с целью идентификации были выбраны следующие: p63, cytokeratin 19, cytokeratin 3/12, pan-cytokeratin, keratin sulfate, vimentin,  $\alpha$ -SMA, СД 34, ALDH3A1, c-kit CD 117, EGFR, TGF $\beta$ 3, ABCDG 2, integrin  $\beta$ 1.



**Рис.2.** А, Б. 1 час после размораживания биэквивалента. Микрофотография культивированных монослоев ЛСК и КПЭ (черная стрелка) на поверхности АМ (черная скобка), лазерный сканирующий микроскоп Zeiss LSM 550 META.

Изучение гистологических препаратов осуществляли при помощи микроскопа Olympus AX 70 при увеличении 35-, 45-, соединенного с персональным компьютером.

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

При разработке криозащитных сред необходимо учитывать концентрации их компонентов, влияющих на структурно-функциональное состояние культивируемых клеток на поверхности субстрата до и после замораживания. Процедура замораживания-оттаивания клеточных культур является наиболее повреждающим этапом.

Несмотря на разнообразие сред для хранения при низких температурах, ни одна не способна предотвратить повреждения мембран клеток. Снижение функциональной активности культивированных клеток на поверхности субстрата является неблагоприятным фактором для дальнейшего использования в клинической медицине.

Полученные результаты свидетельствуют о сохранении жизнеспособности клеток роговицы глаза человека после непродолжительного хранения в жидком азоте.

### **Выводы**

Криоконсервирование АМ с культивированными монослоями ЛСК и КПЭ роговицы глаза человека с использованием медленного двухступенчатого замораживания в питательной среде DMEM/F12, содержащей 10% ДМСО и 20% ЭТС, позволяет, в значительной степени, без существенной потери сохранить клетки, их общебиологические и специфические морфофункциональные свойства. Сыворотка, входящая в состав криозащитной среды, оказывает позитивное многофакторное действие: способствует стабилизации биомембран, выравнивает осмотическое и онкотическое давление. Это способствует повышению жизнеспособности клеток после криоконсервации.

Таким образом, предложенный метод криоконсервирования и низкотемпературного хранения позволит более эффективно использовать биоэквивалент поверхностных слоев роговицы глаза человека в клинических целях.

### **Литература**

1. Ченцова Е.В., Макаров П.В., Вериге Е.Н. и др. Тактика лечения сочетанной ожоговой травмы глаза у больных, госпитализированных в ожоговые отделения. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11(3) 37-42. [Chencova E.V., Makarov P.V., Verigo E.N. et al. Tactics of treatment of concomitant burn injury of the eye in patients hospitalized in burn departments. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11(3): 37-42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-37-42>

2. Назарян М.Г. Комплексное исследование инвалидности вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата и совершенствование системы мер по медико-социальной реабилитации. дис. ... д. мед. наук. М., 2019. 259 с. [Nazaryan M.G. Comprehensive study of disability due to diseases of the eye and its adnexa and improvement of the system of measures for medical and social rehabilitation. dis. ... d. med. sciences. M., 2019. 259 p. (In Russ.)].

3. Попандопуло А.Г., Кавелина А.С., Иванова О.Н. и др. Роль лимбальных клеток в регенерации роговицы. *Научно-практический журнал Таврийский медико-биологический вестник*. 2013;16(1,р.2):158-160. [Popandopulo A.G., Kavelina A.S., Ivanova O.N., et al. Role of limbal cells in corneal regeneration. *Scientific and practical journal Taurian Medical and Biological Bulletin*. 2013;16(1, р.2):158-160. (In Russ.)].

4. Nili E., Li F.J., Dawson R.A., et al. The impact of limbal mesenchymal stromal cells on healing of acute ocular surface wounds is improved by pre-cultivation and implantation in the presence of limbal epithelial cells. *Cell Transplant*. 2019;28(9-10):1257-270. doi: 10.1177/0963689719858577.

5. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Черныш В.Ф. и др. Современные подходы к проблеме выбора носителя для культивирования стволовых клеток роговицы в лечении лимбальной недостаточности. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(2):48-56. [Kulikov A.N., Churashov S.V., Chernysh V.F., et al. Modern approaches to the problem of choosing a carrier for the cultivation of corneal stem cells in the treatment of limbal insufficiency. *Ophthalmological records*. 2018;11(2):48-56. (In Russ.)].

6. Бочкарева А.Н., Егоров В.В., Смолякова Г.П. и др. Инновационный подход к барьерной амниопластике в хирургическом лечении первичного прогрессирующего птеригиума. *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(4):13-21. [Bochkareva A.N., Egorov V.V., Smolyakova G.P., et al. An innovative approach to barrier amnioplasty in the surgical treatment of primary progressive pterygium. *Ophthalmological records*. 2019;12(4):13-21. (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV17649

7. Whaley D., Damiyar K., Witek R.P., et al. Cryopreservation: An overview of principles and cell-specific considerations. *Cell Transplant*. 2021;30:96368972199617. doi: 10.1177/096368972199617.

8. Li R., Johnson R., Yu G., et al. Preservation of cell-based immunotherapies for clinical trials. *Cytotherapy*. 2019;21(9):93-957. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.07.004.

9. Ruan Y., Jiang S., Musayeva A., et al. Corneal epithelial stem cells- physiology, pathophysiology and therapeutic options. *Cells*. 2021;10(9):2302. doi: 10.3390/cells10092302. PMID: 34571952

10. Kavelina A.S. Creation of cornea biograf. *The Journal of V.N.Karazin Kharkiv National University. Series: biology*. 2014;21(1112):7-12.

### Резюме

**Кавелина А.С., Попандопуло А.Г., Кравченко А.И.** Влияние криоконсервации на морфологию культивируемых клеток роговицы глаза человека на амниотической мембране.

Прозрачная и биосовместимая амниотическая мембрана является «золотым стандартом» в офтальмохирургии. В связи с отсутствием идеального субстрата в области создания биоинженерных конструкций искусственной роговицы,

актуальной является разработка методик с совокупностью необходимых условий *in vitro*. В представленной работе исследовалась возможность сохранения культивированных клеток роговицы и прочности субстрата после хранения в жидком азоте. Было показано, для сохранения функциональной целостности клеток на поверхности амниотической мембраны после криоконсервирования необходимо определенная концентрация компонентов криозащитной среды в сочетании с быстрым отогревом. Результаты указывают, что после непродолжительного криохранения в жидком азоте морфофункциональное состояние клеток роговицы в многослойном культивировании существенно не меняется, исходя из экспрессии поверхностных маркеров. Полученные результаты могут быть применены при многочисленных патологических процессах роговицы глаза человека, что во многом предопределяет исход осложнений.

**Ключевые слова:** амниотическая мембрана, культивированные клетки роговицы глаза человека, криоконсервирование.

### Summary

**Kavelina A.S., Popandopulo A.G., Kravchenko A.I.** *The effect of cryopreservation on the morphology of cultured human corneal cells on the amniotic membrane/*

Transparent and biocompatible amniotic membrane is the "gold standard" in ophthalmic surgery. Due to the lack of an ideal substrate in the field of creating bioengineered artificial cornea structures, the development of techniques with a set of necessary conditions *in vitro* is relevant. In the present work, the possibility of preserving cultured corneal cells and the strength of the substrate after storage in liquid nitrogen was investigated. It has been shown that in order to preserve the functional integrity of cells on the surface of the amniotic membrane after cryopreservation, a certain concentration of cryoprotective medium components in combination with rapid thawing is necessary. The results indicate that after a short cryopreservation in liquid nitrogen, the morphofunctional state of corneal cells in multilayer cultivation does not change significantly, based on the expression of surface markers. The results obtained can be applied in numerous pathological processes of the cornea of the eye.

**Key words:** amniotic membrane, cultured human corneal cells, cryopreservation.

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

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО  
ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ  
СТЕАТОГЕПАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ  
ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ  
И ОЖИРЕНИЕМ**

Ю.И. Бровка

ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Патология печени продолжает оставаться актуальной проблемой в клинике внутренних болезней и занимать ведущее место среди заболеваний органов пищеварения. Современная статистика показывает, что неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), как форма **неалкогольной** жировой болезни печени (НАЖБП), в настоящее время уступает только гепатитам вирусного происхождения, особенно среди лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста [1]. По современным представлениям НАСГ – патология, которая рассматривается как поражение печени в рамках метаболического синдрома и нередко сочетается с ожирением (Ож) [2]. Однако многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют, что наличие сопутствующей патологии и поражение других органов и систем у пациентов с НАСГ расцениваются как модифицирующие факторы, которые негативно влияют на клиническое течение болезни и могут способствовать более длительному течению НАСГ, что снижает работоспособность пациента и ухудшает его качество жизни [3]. В настоящее время все больше регистрируется наличие у больных НАСГ сопутствующей хронической патологии гепатобилиарной системы невирусного генеза, чаще всего хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) [4, 5]. Для данного коморбидного состояния характерна склонность к затяжному течению болезни, с частыми обострениями ХНХ, которые часто сменяются фазой неустойчивой клинической ремиссии [6]. В данной работе основное внимание уделялось изучению у наших больных содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 и их соотношению.

**Цель работы** – изучение динамики показателей цитокинового профиля крови у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением.

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

Под наблюдением находилось 118 больных в возрасте от 20 до 59 лет с диагнозом НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож. Все обследованные пациенты постоянно проживали в условиях крупного промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что отрицательно сказывалось на состоянии их здоровья.

Диагноз заболеваний органов пищеварения выставлялся на основании данных анамнеза, клинико-инструментального (УЗИ органов брюшной полости, ФГДС) [7, 8] и биохимического (функциональные пробы печени) обследования [9]. Одновременно у всех обследованных больных выявлено наличие ожирения в соответствии с существующими критериями [10, 11].

Все находившиеся под наблюдением больные были распределены на две группы, рандомизированные по возрасту, полу, длительности и частоте обострений НАСГ и ХНХ, из которых основная группа включала 60 человек, а группу сопоставления составляло 58 пациентов. Больные из основной группы дополнительно к общепринятому лечению получали инфузии реамберина по 400 мл 1-2 раза в день в течение первых 3-х дней лечения, в дальнейшем по 400 мл 1 раз в день ещё в течении 5-7 дней в зависимости от достигнутого эффекта. Больные из группы сопоставления получали только общепринятое лечение, то есть холеретики, спазмолитики, фитосборы с противовоспалительным и желчегонным действием, физиотерапевтические процедуры, антибиотики по показаниям [12, 13]. Кроме общепринятого клинико-лабораторного исследования у больных обеих групп изучали динамику уровня провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) с помощью сертифицированных реагентов производства ООО „Протеиновый контур” – ProCon (РФ – Санкт-Петербург): ProCon ИЛ-1 $\beta$ , ProCon TNF $\alpha$ , ProCon ИЛ-2 и ProCon ИЛ-4. Оценку иммунограмм осуществляли исходя из существующих подходов, адаптированных к потребностям клинической практики [14].

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере Intel Pentium Core Duo при помощи одно- и многофакторного дисперсионного анали-

за (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2010, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT - Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [15].

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

В результате проведенных иммунологических исследований у наших больных были установлены нарушения со стороны показателей цитокинового профиля крови (ЦПК), которые до лечения были однотипны в обеих группах (табл. 1). Действительно, из таблицы 1 видно, что концентрация провоспалительных цитокинов была существенно повышена по отношению к норме: в основной группе ИЛ-1 $\beta$  - в среднем в 3,6 раза ( $P < 0,001$ ), ФНО $\alpha$  - в 4,6 раза ( $P < 0,001$ ), в группе сопоставления соответственно ИЛ-1 $\beta$  - в 3,5 раза ( $P < 0,001$ ) и ФНО $\alpha$  - в 3,9 раза ( $P < 0,001$ ). В то же время не было выявлено достоверных различий между показателями ИЛ-1 $\beta$  и ФНО в основной группе и группе сопоставления ( $P > 0,05$ ), что свидетельствует об одинаково выраженных сдвигах концентрации провоспалительных цитокинов в обеих группах. Повышение уровня провоспалительных цитокинов наблюдалось одновременно со снижением концентрации противовоспалительных, а именно к началу комбинированного лечения уровень ИЛ-4 составлял  $20,1 \pm 1,1$  пг/мл в основной группе обследованных и  $20,3 \pm 1,3$  пг/мл группе сопоставления, что было меньше показателей нормы, в среднем в 2,3 раза.

Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10, также была в обеих группах умеренно снижена, а именно в среднем в 1,3 раза относительно нормы ( $P < 0,05$ ). Следовательно, концентрация противовоспалительных цитокинов была понижена в обеих группах практически одинаково ( $P > 0,05$ ). При вычислении индексов, отражающих соотношение провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов, было установлено, что оба индекса в обеих группах существенно повышены. Так, кратность увеличения ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 относительно нормы составила в основной группе 4,8 раза ( $P < 0,001$ ), в группе сопоставления - 5,2 раза ( $P < 0,001$ ), ФНО $\alpha$ /ИЛ-10 - соответственно 6,2 раза ( $P < 0,001$ ) и 6,0 раза ( $P < 0,001$ ). Таким образом, в обеих группах обследованных больных до начала лечения отмечено существенное преобладание провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

При проведении динамического анализа установлено, что повышение синтеза цитокинов с провоспалительной активностью ФНО и ИЛ-2 способствовало более длительному течению воспали-

тельного процесса гепатобилиарной системы, что вероятно, было одним из факторов, обуславливающих неэффективность общепринятого лечения.

Таблица 1

**Показатели цитокинового профиля крови больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож до начала лечения ( $M \pm m$ )**

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		$P_2$
		основная (n=60)	сопоставления (n=58)	
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	8,6 $\pm$ 0,5	31,1 $\pm$ 0,8 $P_1 < 0,001$	29,9 $\pm$ 0,7 $P_1 < 0,001$	>0,05
ФНО $\alpha$ , пг/мл	5,4 $\pm$ 0,3	25,2 $\pm$ 1,3 $P_1 < 0,001$	25,0 $\pm$ 1,2 $P_1 < 0,001$	>0,05
ИЛ-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,6	20,1 $\pm$ 1,1 $P_1 < 0,001$	20,3 $\pm$ 1,3 $P_1 < 0,001$	>0,05
ИЛ-10, пг/мл	1,28 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,07 $P_1 < 0,05$	0,98 $\pm$ 0,05 $P_1 < 0,05$	>0,05
ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10	6,72 $\pm$ 0,04	32,4 $\pm$ 1,25 $P_1 < 0,001$	30,5 $\pm$ 1,2 $P_1 < 0,001$	>0,05
ФНО $\alpha$ / ИЛ-10	4,22 $\pm$ 0,03	26,3 $\pm$ 0,05 $P_1 < 0,001$	25,5 $\pm$ 0,08 $P_1 < 0,001$	>0,05

**Примечание:** в табл. 1 и 2  $P_1$  - вероятность погрешности между показателями обследованных больных и нормой;  $P_2$  - между показателями в основной группе и группе сопоставления.

При повторном проведении иммунологического обследования после завершения лечения у больных, НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож, было установлено, что в основной группе (получавшей реамберин в лечебном комплексе) имела место четко выраженная положительная динамика проанализированных показателей цитокинового профиля, характеризовавшаяся снижением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ ) на фоне умеренного повышения содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), в связи с чем индексы ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 и ФНО $\alpha$ /ИЛ-10 снижались до верхних границ нормы (табл. 2).

Индексы ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 и ФНО $\alpha$ /ИЛ-10 свидетельствовали о нормализации соотношения между провоспалительным и противовоспалительным цитокинами у больных НАСГ с сопутствующим

ющим ХНХ и Ож основной группы. В группе сопоставления также имела место тенденция к восстановлению показателей системы интерлейкинов, однако значительно меньше, чем у больных основной группы. Поэтому после завершения курса лечения у больных этой группы показатели цитокинового профиля существенно отличались как в отношении нормы, так и в отношении соответствующих показателей основной группы. Так, содержание ИЛ-1 $\beta$  у больных группы сопоставления в этот период обследования хотя и снижалось относительно начального уровня в 1,8 раза, однако оставалось в 1,7 раза выше нормы ( $P < 0,01$ ), концентрация ФНО – в 2,2 раза выше нормы ( $P < 0,01$ ), коэффициентов ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10 – в 2,3 раза выше нормы ( $P < 0,001$ ), ФНО $\alpha$ /ИЛ-10 – в 2,7 раза выше нормы ( $P < 0,001$ ). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у больных основной группы практически достигала нормы, составляя  $46,7 \pm 1,7$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), в то время как в группе сопоставления, несмотря на некоторую положительную динамику, оставалось ниже нормальных значений в 1,4 раза. Содержание ИЛ-10 в группе сопоставления оставалось в 1,2 раза ниже нормы ( $P < 0,05$ ).

Таблица 2

**Показатели цитокинового профиля крови больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож после завершения лечения ( $M \pm m$ )**

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		$P_2$
		основная (n=60)	сопоставления (n=58)	
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	$8,6 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,3$ $P_1 > 0,05$	$15,9 \pm 0,5$ $P_1 < 0,01$	$< 0,05$
ФНО $\alpha$ , пг/мл	$5,4 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,4$ $P_1 > 0,05$	$12,1 \pm 0,3$ $P_1 < 0,01$	$< 0,01$
ИЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$46,7 \pm 1,7$ $P_1 > 0,05$	$32,8 \pm 1,6$ $P_1 < 0,01$	$< 0,01$
ИЛ-10, пг/мл	$1,28 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,04$ $P_1 > 0,05$	$1,04 \pm 0,05$ $P_1 < 0,01$	$< 0,05$
ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-10	$6,72 \pm 0,04$	$7,36 \pm 0,02$ $P_1 > 0,05$	$15,3 \pm 0,05$ $P_1 < 0,001$	$< 0,01$
ФНО $\alpha$ / ИЛ-10	$4,22 \pm 0,03$	$5,41 \pm 0,5$ $P_1 = 0,05$	$12,06 \pm 0,6$ $P_1 < 0,001$	$< 0,001$

Таким образом, после завершения лечения с включением реамберина, в основной группе больных отмечается практически полная

нормализация со стороны показателей интерлейкинового профиля, а именно понижение уровня провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) и повышение противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10), что свидетельствовало о снижении противовоспалительных свойств крови.

### **Выводы**

1. У обследованных больных наблюдалось повышение содержания провоспалительных цитокинов ФНО и ИЛ-1 $\beta$  при умеренном снижении концентрации цитокинов с противовоспалительной активностью – ИЛ-4, ИЛ-10.

2. Включение реамберина в комплекс лечения больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож способствует постепенному снижению содержания в крови ФНО и ИЛ-2 с повышением синтеза цитокинов противовоспалительного действия – ИЛ-4, ИЛ-10, что свидетельствует о нормализации ЦПК.

3. Исходя из результатов исследования, можно считать целесообразным и патогенетически обоснованным включение реамберина в комплекс лечения больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож.

### **Литература**

1. Лабезник Л.Б., Радченко В.Г., Джадхав С.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;5(165):29-41. [Labeznik L.B., Radchenko V.G., Dzhadhav S.N., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2019;5(165):29-41. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.

2. Селиверстов П.В., Джадхав С.Н., Цурицумия Д.Б., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики. РМЖ. 2019;27(5):36-40. [Seliverstov P.V., Dzhadhkhav S.N., Tsurtsumiya D.B., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Non-alcoholic fatty liver disease: diagnostic possibilities. RMJ. 2019;27(5):36-40. (In Russ.)]

3. Теплюк Д.А., Семенистая М.Ч., Сорокалетов С.М., Лабезник Л.Б., Павлов Ч.С. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;8(192):167-174. [Teplyuk D.A., Semenistaya M.Ch., Sorokaletov S.M., Labeznik L.B., Pavlov Ch.S. Risk factors for the progression of non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2021;8(192):167-174. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174.

4. Ефремова Л.И., Печерских М.В., Казакова И.А., Шаверская Э.Ш. Нарушения функции печени у больных хроническим некалькулезным холециститом и их коррекция. Медицинский алфавит. 2018;7(344):38-41. [Efremova L.I., Pecherskikh M.V., Kazakova I.A., Shaverskaya E.Sh. Liver dysfunctions in

patients with chronic non-calculous cholecystitis and their correction. *Medical alphabet*. 2018;7(344):38-41. (In Russ.)]

5. Волевач Л.В., Демидова Н.А., Нафикова А.Ш., Камалова А.А. Факторы риска, пищевое поведение у лиц при хроническом некалькулезном холецистите с избыточным весом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2022;4(100):9-13. [Volevach L.V., Demidova N.A., Nafikova A.Sh., Kamalova A.A. Risk factors, eating behavior in overweight people with chronic non-calculous cholecystitis. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2022;4(100):9-13. (In Russ.)]

6. Ефремова Л.И., Печерских М.В. Хронический некалькулезный холецистит как комплекс взаимодействия патологических изменений гепатобилиарного тракта и эзофагогастроуденальной зоны. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2020;2:47-50. [Efremova L.I., Pecherskikh M.V. Chronic non-calculous cholecystitis as a complex of interaction of pathological changes in the hepatobiliary tract and esophagogastroduodenal zone. *Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples*. 2020;2:47-50. (In Russ.)]

7. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2018;21(3):62-69 [Nikonov E.L., Aksenov V.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Preventive medicine*. 2018;21(3):62-69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed201831262.

8. Урьяев О.М., Дидигова Р.Т., Колоева Х.М. Неинвазивная диагностика поражения печени на ранних стадиях. *Интернаука*. 2019;15-1(97):41-47. [Uryasiev O.M., Didigova R.T., Koloeva Kh.M. Non-invasive diagnosis of liver damage in the early stages. *Interscience*. 2019;15-1(97):41-47. (In Russ.)]

9. Прищепенко В.А. Ферментативные активности сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019;18(4):46-59. [Prishchepenka V.A. Enzymatic activities of blood serum for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2019;18(4):46-59. (In Russ.)]. DOI: 10.22263/2312-4156.2019.4.46.

10. Шелькалина С.П., Николаев Д.В., Руднев С.Г., Ерюкова Т.А. Особенности диагностики избыточного веса и ожирения с использованием индекса массы тела. *Наука и инновация*. 2015;1(64):275-280. [Shelykalina S.P., Nikolaev D.V., Rudnev S.G., Eryukova T.A. Features of diagnosing overweight and obesity using body mass index. *Science and innovation*. 2015;1(64):275-280. (In Russ.)]

11. Ицкова Е.А., Крючкова О.Н., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю. Основные положения национальных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. *Крымский терапевтический журнал*. 2018;4:5-11. [Itskova E.A., Kryuchkova O.N., Lutai Yu.A., Turna E.Yu. Basic provisions of national clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of obesity and associated diseases. *Crimean therapeutic journal*. 2018;4:5-11. (In Russ.)]

12. Андреева Е.А. Лечение заболеваний печени и желчного пузыря. М.:

РИПОЛ классик, 2007. 1104 с. ISBN: 978-5-7905-4967-0. [Andreeva E.A. Treatment of diseases of the liver and gallbladder. M.: RIPOL classic, 2007. 1104 p. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-7905-4967-0.

13. Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Петишко О.П. Болезни органов пищеварения – актуальная проблема клинической медицины. Гастроэнтерология. 2019;53(1):1-6. [Stepanov Yu. M., Skirda I.Yu., Petishko O.P. Digestive system diseases: the actual problem of clinical medicine. Gastroenterology. 2019;53(1):1-6. (in Russ.)]. DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450.

14. Кетлинский С. А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg: Tome; 2008. 552 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-93929-171-2

15. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев: Морсион; 2002. 160 с. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Basic principles for the use of statistical methods in clinical trials // Kyiv: Morion; 2002. 160 p. (In Russ.)] ISSN 2518-7880

### Резюме

**Бровко Ю.И.** Динамика показателей цитокинового профиля крови у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением.

Нами была изучена динамика показателей цитокинового профиля крови у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением. Установлены существенные нарушения содержания как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. После завершения комплексного лечения с использованием реамберина мы отмечаем полную нормализацию изученных показателей в то время, как в группе больных, которые получали только общепринятое лечение, несмотря на положительную динамику, не происходило полной нормализации содержания интерлейкинов в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, хронический некалькулезный холецистит, ожирение, цитокиновый профиль крови, реамберин.

### Summary

**Brovko Yu.I.** Dynamics of blood cytokine profile parameters in patients with non-alcoholic steatohepatitis with concomitant chronic non-calculous cholecystitis and obesity.

We have studied the dynamics of blood cytokine profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis with concomitant chronic non-calculous cholecystitis and obesity. Significant violations of the content of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines have been established. After the completion of complex treatment with the use of Reamberin, we noted the complete normalization of the studied parameters, while in the group of patients who received only conventional treatment, despite the positive dynamics, there was no complete normalization of the content of interleukins in the blood serum.

**Key words:** non-alcoholic steatohepatitis, chronic non-calculous cholecystitis, obesity, blood cytokine profile, Reamberin.

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

## **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ**

**Е.В. Долгополова**

*ГУ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер» ЛНР*

### **Введение**

Внегоспитальная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВП в РФ в 2019 г. среди взрослых составила 410 на 100 тыс. населения. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1 - 11,6%; в старших возрастных группах – 25 - 44%. В США ежегодно регистрируется 5-6 млн. случаев ВП, из них более 1,5 млн. человек нуждаются в госпитализации [1,2].

В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2019 г. на долю пневмоний приходилось 41,9%; смертность в 2018 г. составила 17,0 на 100 тыс. населения. Вероятность неблагоприятного исхода при ВП зависит от многих факторов – возраста пациента, тяжести течения, сопутствующих заболеваний [3].

Одним из таких сопутствующих заболеваний является склонная к рецидивам хроническая патология гепатобилиарной системы (ХПГБС), которая имеет чрезвычайно высокое клиничко-социальное значение, поскольку зачастую приводит к длительной утрате трудоспособности, инвалидизации больных, а порой и к развитию фатальных осложнений. По данным ВОЗ смертность от болезней печени и желчных путей в индустриально развитых странах занимает четвертое место [4]. Тенденция к увеличению частоты заболеваемости ХПГБС невирусного генеза обусловлена, прежде всего, нарушениями липидного и углеводного обмена в виде ожирения, сахарного диабета, гиперлипидемии и гиперхолестеринемии, синдромом контаминации кишечника и т. д. По данным современных

эпидемиологических исследований установлено достаточно широкое распространение ХПГБС среди жителей экологически неблагоприятных регионов, с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками, что касается и крупного промышленного региона Донбасса [4].

Известно, что при наличии ХПГБС существенно страдает антитоксическая функция печени, что может оказывать негативное влияние на всю систему естественной детоксикации организма. Исходя из этого, можно считать, что при возникновении острого инфекционного процесса в организме пациента с наличием фонового СП может иметь место более длительное сохранение как инфекционного, так и "метаболического" токсикоза, что будет негативно влиять на состояние защитных систем организма, в том числе на иммунобиологическую реактивность. Однако конкретные механизмы этих обстоятельств еще подлежат детальному анализу. Так, нами установлено в предыдущих исследованиях, что при наличии фоновой ХПГБС у больных ВП имеют место выраженные нарушения со стороны макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС), которые достаточно длительно сохраняются и не полностью ликвидируются при применении общепринятой терапии ВП и ХПГБС. Поэтому мы сочли целесообразным изучить возможность проведения коррекции состояния показателей МФС в ходе лечения больных ВП на фоне ХПГБС.

Система фагоцитирующих моноцитов/макрофагов является важной частью общей системы иммунной реактивности организма, которой принадлежит существенное значение в распознавании чужеродных антигенов, в том числе инфекционных, их обработке и презентации Т-лимфоцитам [3]. Макрофаги контролируют состояние иммунного гомеостаза организма, фагоцитируют и инактивируют бактериальные агенты, неопластичные клетки, иммунные комплексы и т.д. Установлена ведущая роль макрофагов/моноцитов также в синтезе ряда цитокинов, в том числе провоспалительных интерлейкинов (TNF&IL-1 $\beta$ , IL-6 и др.), а также ряда факторов природной резистентности, в частности лизоцима.

Поэтому угнетение функциональных способностей МФС у больных ВП на фоне ХПГБС, можно считать негативным в патогенетическом отношении и в то же время проведение коррекции активности МФС при лечении больных с данной патологией па-

тогенетически обоснованным, целесообразным и перспективным. При разработке рациональных подходов к лечению больных ВП на фоне ХПГБС, наше внимание привлекла возможность использования в комплексе терапевтических средств современного иммуноактивного и гепатопротекторного препарата Лаеннека.

**Цель работы** – изучение влияния Лаеннека на показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных внегоспитальной пневмонией на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы.

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

Под наблюдением 78 больных в возрасте от 20 до 59 лет с диагнозом ВП на фоне ХПГБС, из них мужчин 46 (59,0%) и женщин 32 (41,0%). Все обследованные пациенты постоянно проживали в условиях крупного промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что отрицательно сказывалось на состоянии их здоровья. Верификация диагнозов осуществлялась на основании эпидемиологических, клинико-лабораторных, серологических, бактериологических исследований, данных рентгенологического исследования легких и ультразвукового исследования печени, согласно клиническим рекомендациям РФ [5, 6, 7, 8].

Все находившиеся под наблюдением больные были распределены на две группы, рандомизированные по возрасту, полу, длительности и тяжести течения ВП, из которых основная группа включала 40 человек, а группу сопоставления составляло 38 пациентов. Пациентам основной группы дополнительно также назначали современный препарат с иммуномодулирующим и гепатопротекторным действием Лаеннек, который вводили внутримышечно по 2 мл 1 раз в день на протяжении 14 дней. Больные из группы сопоставления получали только общепринятое лечение, то есть антибактериальное, дезинтоксикационное, муколитическое, холеретики, спазмолитики, фитосборы с противовоспалительным и желчегонным действием [9, 10].

Для реализации цели исследования наряду с общепринятым обследованием всем больным осуществляли иммунологическое исследование, направленное на анализ функционального состояния МФС. При этом для оценки способностей макрофагально/моноцитарного звена иммунного ответа применяют метод фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) периферической крови, как на-

иболее подходящий для проведения исследований в клинической практике. Использовали чашечный метод изучения ФАМ [11] с анализом следующих фагоцитарных показателей: фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), индекса аттракции (ИА) и индекса переваривания (ИП). При этом считали, что ФИ это количество фагоцитирующих моноцитов на 100 моноцитов, выделенных из периферической крови больного (в %), ФЧ - это среднее количество микробных тел, поглощенных 1 фагоцитирующим моноцитом, ИА количество находящихся микробов в фазе прилипания (адгези) к 1 моноциту (средний показатель, в %) и ИП - количество микробов в фазе переваривания на 100 моноцитов [11]. В качестве объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру тест-штамма *Staph.aureus* (штамм 505), полученного из института Пастера (СПб, РФ). Исследование показателей ФАМ осуществляли в первый день госпитализации больных в пульмонологический стационар, то есть до начала лечения, после завершения основного курса лечения (перед выпиской из стационара) и в периоде диспансерного наблюдения, а именно через 3 месяца после выписки из стационара.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере Intel Pentium Core Duo при помощи одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2010, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT - Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [12].

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

В остром периоде ВП клиническая картина болезни была типичной, и характеризовалась наличием лихорадки, кашля с отделением слизисто-гноной мокроты, причем у 8 (10,3%) пациентов типичного "ржавого" характера, у части больных - боли в грудной клетки соответствующие очагу поражения, соответствующих физикальных данных (притупление перкуторного звука над участком поражения легких, сухих и влажных мелкопузырчатых хрипов относительно зоны воспаления), наличием ограничения подвижности легких при локализации пневматического фокуса в нижних долях легкого. Также находившиеся под наблюдением лица жаловались на общую слабость, недомогание, снижение или даже отсутствие аппетита, повышенную потливость, нарушение сна, нередко также выраженную раздражительность, диффузную головную боль.

По данным рентгенологического исследования у обследованных пациентов у 19 (24,4%) и 14 (18,0%) человек воспалительный процесс локализовался, соответственно, в нижней и средней доли правого легкого, у 7(9,0%) в верхней доле правого легкого: у 24 (30,8%) и 5 (6,4%) пациентов инфильтративные изменения локализовались, соответственно в нижней и верхней доли левого легкого. Поражение воспалительным процессом одновременно средней и нижней долей правого легкого было отмечено у 9 (11,4%) пациентов. Во всех случаях ВП у обследованных больных был тщательно исключен туберкулез легких (анамнестически, клинически, рентгенологически и бактериологически).

В клиническом анализе крови лейкоцитоз в пределах  $9.5-10.0 \times 10^9$ , был отмечен у 29 больных (37,2%), в пределах  $10.1-12.0 \times 10^9$  л у 36 человек (46,2%), в пределах  $12.1-13,6 \times 10^9$  – у 13 больных (16,6%). Наличие нейтрофильного сдвига формулы крови влево имело место у 65 обследованных (83,3%), в том числе у 15 (19,2%) больных до метамелоцитов (1-4%), у других - палочкоядерных нейтрофилоцитов до 6-16%. Повышение СОЭ имело место у всех обследованных, в том числе в пределах 15-20 мм/ч у 27 (34,6%), 21-30 мм/ч - у 38 пациентов (48,7%) и 31- 42 мм/ч - у 13 обследованных (16,7%).

По данным клинико-лабораторного исследования ХПГБС у всех обследованных больных ВП находилась в фазе умеренного обострения или неустойчивой ремиссии, о чем свидетельствовало наличие соответствующей симптоматики и наличие сдвигов со стороны биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Действительно, большинство больных (58 человек. 74,4%) жаловались на тяжесть в правом подреберье, у всех обследованных отмечена обложенность языка белым, грязным серым или желтоватым налетом: при пальпации увеличение печени обнаружено у всех больных, при этом у 50 человек (64,1%) печень выступала на 2-3 см из подреберья и у 28 больных (35,9%) на 4-5 см. При пальпации печень была, как правило, уплотнена, безболезненна. У 24 человек (30,8%) отмечена умеренная чувствительность печеночного края при пальпации. Субиктеричность склер обнаружена у 40 (51,3%) обследованных, наличие голубых склер (положительный признак Высоковича) у 25 (32,1%). По данным сонографического исследования органов брюшной полости увеличение размеров печени отмечено у всех больных, снижение ее экзогенности – у 76 человек (96,2%).

При проведении иммунологического обследования было установлено, что до начала лечения ВП на фоне ХПГБС, в обеих группах (основная и сравнения) имеют место однотипные смещения иммунологических показателей, характеризующие функциональное состояние МФС (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных ВП на фоне ХПГБС до начала лечения ( $M \pm m$ )**

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		$P_2$
		основная (n=40)	сопоставления (n=38)	
ФИ, %	26,8±1,5	16,9±1,3 $P_1 < 0,05$	17,2±1,4 $P_1 < 0,05$	>0,05
ФЧ	4,0±0,12	2,0±0,09 $P_1 < 0,01$	2,1±0,1 $P_1 < 0,01$	>0,01
ИА, %	14,8±0,2	11,8±0,12 $P_1 < 0,05$	12,0±0,1 $P_1 < 0,001$	>0,05
ИП, %	24,1±1,4	14,5±0,8 $P_1 < 0,01$	14,8±0,9 $P_1 < 0,05$	>0,05

**Примечание:** в таблицах 1-3  $P_1$  отражает достоверность разницы каждого показателя по норме;  $P_2$  - достоверность разницы между соответствующими показателями в основной группе и группе сравнения.

Установлено существенное снижение показателей ФАМ, а именно ФИ в основной группе был в среднем в 1,59 раз меньше нормы (26,8±1,5%;  $P < 0,05$ ) и достигал значения 16,9±1,3%; ФЧ в этот период обследования был в 2,0 раза меньше нормы (4,0±0,12;  $P < 0,01$ ) и был равен 2,0±0,09; ИА снижался до 11,8±0,12%, что было меньше нормы (14,8±0,2%;  $P < 0,05$ ) в 1,25 раза; ИП уменьшался в 1,73 раза и составлял к началу лечение 14,5±0,8%; ( $P < 0,01$ ). В группе сопоставления ФИ к началу терапевтических мероприятий составлял 17,2±1,4%, что в 1,56 раза было меньше нормы ( $P < 0,05$ ); ФЧ 2,1±0,1, т.е. в 1,9 раза меньше нормы ( $P < 0,05$ ); ИА - 12,0±0,1%, что было меньше нормы в 1,23 раза; ИП 14,8±0,9%, что было в 1,7 раза меньше нормы ( $P < 0,01$ ). При сравнительном анализе показателей ФАМ в основной группе и группе сопоставления было установлено отсутствие вероятной разницы между их значениями ( $P < 0,05$ ), что свидетельствует об однотипности выявленных смещений фагоцитарных показателей и равной степени их выраженности.

Таким образом, полученные данные по состоянию ФАМ у обследованных больных ВП на фоне ХПБС дают основания для вывода, что в остром периоде пневмонии, то есть до начала проведения лечения, имеет место существенное угнетение всех проанализированных показателей ФАМ, особенно ФЧ и ИП, что свидетельствует как о значительном уменьшении способностей моноцитов/макрофагов больных к фагоцитозу, так и о незавершенности фагоцитарной реакции, а в целом - о падении функциональной активности МФС.

Повторное исследование ФАМ было проведено после завершения основного курса лечения - перед выпиской больных из специализированного пульмонологического отделения. В этот период отмечалась ликвидация клинической симптоматики, характерной для патологии органов дыхания - кашля, выделения мокроты, наличия притупления перкуторного звука. Среди жалоб на состояние здоровья преобладали проявления астенического и отчасти невротического регистров. Все пациенты жаловались на общую слабость, недомогание, неполное выздоровление после перенесенной пневмонии. Большинство больных также жаловались на снижение работоспособности - умственной 23 человека (57,5%) основной группы и 28 пациентов (73,7%) группы сравнения и особенно физической 35 больных (87,5%) основной группы и 36 обследованных группы сравнения (94,7%). Лица, что находились под наблюдением, проявляли также жалобы на снижение аппетита 19 пациентов (47,5%) основной группы и 22 больных (57,8%) группы сравнения, раздражительность 18 человек (45,0%) основной группы и 23 пациента (60,5%) группы сравнения, общее снижение эмоционального настроения 13 человек (32,5%) основной группы и 20 обследованных (52,6%) группы сравнения. Состояния депрессивного регистра были выявлены у 7 больных (17,5%) основной группы и 12 пациентов (31,6%) группы сравнения. Следовательно, у обследованных пациентов до начала проведения медицинской реабилитации выявлены проявления астенического, астено-невротического и отдельных случаях астено-депрессивного регистров, которые в целом могут быть охарактеризованы как постинфекционный астенический синдром (синдром постинфекционной астении). При аускультации на фоне жесткого дыхания у 14 человек (35,0%) основной группы и 20 больных (52,6%) группы сравнения на стороне поражения сохранялись сухие хрипы в небольшом количестве.

По данным рентгенологического исследования, пневмонические фокусы уже отсутствовали, сохранялось лишь усиление легочного рисунка, расширение корней легких, то есть остатки явления реактивного бронхита. Следовательно, применение в комплексе лечения современного иммуномодулирующего препарата Лаеннека способствует уменьшению частоты возникновения синдрома послеинфекционной астении у больных ВП на фоне ХПГБС.

Повторное изучение ФАМ после завершения лечения позволило установить положительную динамику фагоцитарных показателей (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных ВП на фоне ХПГБС после завершения лечения (M±m)**

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		P <sub>2</sub>
		основная (n=40)	сопоставления (n=38)	
ФИ, %	26,8±1,5	26,4±1,3 P <sub>1</sub> <0,05	19,9±1,2 P <sub>1</sub> <0,05	>0,05
ФЧ	4,0±0,12	3,9±0,1 P <sub>1</sub> <0,01	2,8±0,09 P <sub>1</sub> <0,05	>0,01
ИА, %	14,8±0,2	14,6±0,15 P <sub>1</sub> <0,05	12,5±0,1 P <sub>1</sub> <0,05	>0,05
ИП, %	24,1±1,4	25,0±1,5 P <sub>1</sub> <0,01	17,8±0,8 P <sub>1</sub> <0,01	>0,05

В основной группе больных ВП на фоне ХПГБС (которая дополнительно к общепринятому лечению получала иммуномодулирующий препарат иммуномакс) после завершения основного курса лечения, то есть в периоде ранней реконвалесценции, отмечена практически полная нормализация показателей ФАМ.

При этом уровень ФИ вырос в этой группе в среднем в 1,56 раза по отношению к исходному показателю и достигал (26,4±1,3%), ФЧ - в 1,95 раза и составлял в периоде ранней реконвалесценции 3,9± 0,1; ИА повышался по отношению к исходному значению в 1,24 раза и равнялся в этот период обследования (14,6±0,15%); ИП увеличился относительно первоначального значения в 1,72 раза и достигал (25,0±1,5%). В группе сравнения, которая получала только общепринятую терапию ВП на фоне ХПГБС также отмечена тенденция к восстановлению фагоцитарных показателей моноцитов

периферической крови больных, но существенно менее выражена. Так, кратность увеличения ФИ в группе сравнения в ходе лечения с применением общепринятых препаратов составляла лишь 1,16 раза, равняясь при этом ( $19,9 \pm 1,2\%$ ), что было в 1,34 раза меньше нормы; ФЧ - в 1,33 раза, т.е. значение этого показателя в этот период обследования составляло  $2,8 \pm 0,09$ , что было ниже нормальных значений в 1,42 раза; ИА у больных группы сравнения увеличился лишь в 1,04 раза, то есть равнялся в период завершения лечения ( $12,5 \pm 0,1\%$ ), что было в 1,18 раза меньше нормы; кратность увеличения ИП у больных группы сравнения составляла 1,2 раза, достигая ( $17,8 \pm 0,8\%$ ), что было ниже нормальных значений в 1,35 раза.

Таким образом, в основной группе больных во время лечения была достигнута практически полная нормализация фагоцитарных показателей, характеризующих функциональное состояние МФС, в то время как в группе сравнения (больные которой получали только общепринятую терапию) положительная динамика показателей ФАМ была менее значима, и поэтому изученные фагоцитарные индексы оставались вероятно более низкими как соответствующих показателей нормы так и аналогичных показателей у пациентов основной группы.

При осуществлении иммунологического обследования больных ВП на фоне ХПГБС в периоде диспансерного обследования (через 3 месяца после выписки из стационара) было установлено, что в основной группе пациентов (получавших иммуномодулирующий препарат растительного происхождения иммуномакс) в большинстве случаев показатели ФАМ находились в пределах нормы как отражено в таблице 3. В группе сравнения, которая в остром периоде ВП получала только общепринятое лечение, в этот период обследования сохраняются четко выраженные сдвиги со стороны показателей ФАМ, а именно снижение ФИ в среднем в 1,33 раза по отношению к норме, ФЧ - в 1,38 - раза, ИА - в 1,65 раз, ИП - в 1,43 раза.

Таким образом, в периоде реконвалесценции, после выписки больных ВП, у которых в качестве фоновой патологии диагностировано наличие ХПГБС, отмечается сохранение сдвигов со стороны активности показателей ФАМ, что свидетельствует о недостаточной эффективности только общепринятого лечения в патогенетическом отношении. Включение современного препарата Лаеннека, обладающего иммунокорректирующей активностью, в комплекс лечения больных ВП на фоне ХПГБС обеспечивает восстановление показателей ФАМ, что свидетельствует о нормализации функциональной МФС.

**Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных ВП на фоне ХПГБС в период диспансерного наблюдения (через 3 месяца после выписки из стационара) (M±m)**

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		P <sub>2</sub>
		основная (n=40)	сопоставления (n=38)	
ФИ, %	26,8±1,5	26,2±1,2 P <sub>1</sub> <0,05	20,2±1,1 P <sub>1</sub> <0,05	>0,05
ФЧ	4,0±0,12	3,9±0,08 P <sub>1</sub> <0,01	2,9±0,07 P <sub>1</sub> <0,05	>0,01
ИА, %	14,8±0,2	14,6±0,12 P <sub>1</sub> <0,05	12,4±0,08 P <sub>1</sub> <0,05	>0,05
ИП, %	24,1±1,4	25,0±1,3 P <sub>1</sub> <0,01	17,5±0,7 P <sub>1</sub> <0,01	>0,05

### Выводы

1. В остром периоде ВП на фоне ХПГБС выявлено существенное угнетение показателей ФАМ, а именно снижение ФИ по отношению к норме в среднем в 1,59 раза в основной группе и в 1,56 раза в группе сравнения; ФЧ – в 2,0 и 1,9 раза соответственно, ИА в 1,25 и 1,23 раза; ИП – в 1,73 и 1,7 раза. Полученные данные свидетельствуют о существенном понижении функциональной активности МФС у обследованных больных. При этом сравнительный анализ показателей ФАМ в основной группе и группе сравнения позволил установить отсутствие вероятной разницы между их значениями (P>0,05-0,1), что свидетельствует об однотипности выявленных смещений фагоцитарных показателей и одинаковой степени их выраженности.

2. В периоде ранней реконвалесценции после завершения основного курса лечения больных ВП на фоне ХПГБС в основной группе пациентов (получавшей Лаеннек) отмечена практически полная нормализация показателей ФАМ. При этом уровень ФИ вырос в этой группе в среднем в 1,56 раза относительно исходного показателя, ФЧ – в 1,95 раза, ИА – в 1,24 раза, ИП в 1,72 раза. В группе сравнения, которая получала только общепринятую терапию, также отмечена тенденция к восстановлению фагоцитарных показателей моноцитов периферической крови больных, но существенно менее выражена. Кратность увеличения ФИ в группе сравнения в ходе лечения составляет лишь 1,16 раза, ФЧ – 1,33 раза, ИА – 1,04 раза и ИП – 1,2 раза.

3. Исходя из полученных данных, в ходе числа у пациентов основной группы, употреблявших иммуноактивный препарат Лаеннек, достигнуто восстановление функциональной активности МФС, о чем свидетельствует нормализация проанализированных показателей ФАМ. Кратность расхождений показателей ФАМ больных группы сравнения относительно основной на момент завершения лечения (перед выпиской из стационара) составляла относительно ФИ-1,33 раза, ФЧ - 1,39 раза, ИА - 1,17 раза, ИП - 1,4 раза. Таким образом, на момент завершения основного курса лечения показатели ФАМ у больных группы сравнения оставались вероятно сниженными как в отношении нормы, так и соответствующих показателей в группе сравнения, что свидетельствует о сохранении угнетения активности ФАМ у пациентов, получавших только общепринятое лечение.

4. При осуществлении иммунологического обследования группы больных ВП на фоне ХПГБС в периоде диспансерного обследования (через 3 месяца после выписки из стационара) было установлено, что в основной группе пациентов в большинстве случаев показатели ФАМ находились в пределах нормы. В группе сравнения, которая в остром периоде ВП получала только общепринятое лечение, в этот период обследования сохраняются четко выраженные смещения со стороны показателей ФАМ, а именно снижение ФИ в среднем в 1,33 раза относительно нормы, ФЧ - в 1,38 раза, ИА в 1,65 раз, ИП - в 1,43 раза. Следовательно, в периоде диспансерного наблюдения у пациентов, у которых лечение ВП осуществлялось только с помощью общепринятых лекарств (без использования иммуноактивных препаратов), длительное время сохраняется угнетение функциональной активности МФС, о чем свидетельствует вероятное снижение проанализированных показателей ФАМ.

5. Исходя из полученных данных можно считать патогенетически обоснованным включение современного иммуноактивного препарата Лаеннека в терапевтический комплекс у больных ВП на фоне ХПГБС, поскольку нами документировано восстановление функциональных способностей МФС, в то время как при применении только общепринятых лечебных средств у пациентов длительное время отмечается вероятное снижение показателей ФАМ, что свидетельствует о сохранении состояния угнетения фагоцитарной активности системы моноцитов/макрофагов, которая имеет существенное значение в общем комплексе иммунобиологических защитных реакций организма человека.

Литература

1. Круглякова Л.В., Нарышкин С.В., Одирев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. Бюллетень. 2019; 71: 120-134. [Kruglyakova L.V., Naryshkin S.V., Odirev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. Bulletin. 2019; 71: 120-134 (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article\_5c89acc410e1f3.79881136.

2. Кругляков Л.В., Бугаева Л.И. Амбулаторная пульмонология в современных отечественных рекомендациях и исследованиях. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 73: 98-111. [Kruglyakov L.V., Bugaeva L.I. Ambulatory pulmonology in modern domestic guidelines and research. Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2019; 73: 98-111 (In Russ.)]. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-98-111.

3. Райчева М.В., Билченко Т.Н., Чучалин А.Г. Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у мужчин молодого возраста в организованных коллективах. Пульмонология. 2016; 26(1): 29-37. [Raicheva M.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Clinical and epidemiological features of pneumonia in young men in organized groups. Pulmonology. 2016; 26(1): 29-37. (In Russ.)] DOI 10.18093/0869-0189-2016-26-1-29-37.

4. Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Петшико О.П. Болезни органов пищеварения – актуальная проблема клинической медицины. Гастроэнтерология. 2019; 53(1): 1-6. [Stepanov Yu. M., Skirda I.Yu., Petishko O.P. Digestive system diseases: the actual problem of clinical medicine. Gastroenterology. 2019; 53(1): 1-6. (in Russ.)]. DOI 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450.

5. Бокова Т.А. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом. Гастроэнтерология. 2011; 6: 28-34 [Bokova T.A. Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of pathology of the hepatobiliary system in patients with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2011;6:28-34 (In Russ.)]. DOI 10.15690/gramn636.

6. Воронина А.А., Перцев А.В. Особенность методов диагностики в оценке тяжести внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста. Forcipe. 2022; S3: 701-706. [Voronina A.A., Pertsev A.V. A feature of diagnostic methods in assessing the severity of community-acquired pneumonia in young people. Forcipe. 2022; S3: 701-706 (In Russ.)].

7. Авдеев С.Н., Белоцерковский Б.З., Дехнич А.В., Зайцев А.А. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; 3: 27-46. [Avdeev S.N., Belotserkovsky B.Z., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A. Modern approaches to the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a review of the literature. Bulletin of Intensive Care. A.I. Saltanov. 2021; 3:27-46 (In Russ.)]. DOI 10.21320/1818-474X-2021-3-27-46.

8. Урясьев О.М., Дидигова Р.Т., Колоева Х.М. Неинвазивная диагностика поражения печени на ранних стадиях. Интернаука. 2019;15-1(97):41-47. [Uryasiev O.M., Didigova R.T., Koloeva Kh.M. Non-invasive diagnosis of liver damage in the early stages. Interscience. 2019;15-1(97):41-47. (In Russ.)]

9. Прищепенко В.А. Ферментативные активности сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных

заболеваний печени. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2019;18(4):46-59. [Prishchepenko V.A. Enzymatic activities of blood serum for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2019;18(4):46-59. (In Russ.)]. DOI: 10.22263/2312-4156.2019.4.46.

10. Андреева Е.А. Лечение заболеваний печени и желчного пузыря. М.: РИПОЛ классик, 2007. 1104 с. ISBN: 978-5-7905-4967-0. [Andreeva E.A. Treatment of diseases of the liver and gallbladder. M.: RIPOL classic, 2007. 1104 p. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-7905-4967-0.

11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных. Лабораторное дело. 1990; 9: 27-29. [Frolov V.M., Peresadin N.A., Gavrilova L.A. Determination of phagocytic activity of peripheral blood monocytes in patients. Laboratory work. 1990; 9:27-29. (In Russ.)]

12. Лапач С.Н. Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев: Морюн; 2002. 160 с. [Lapach S.N. Chubenko A.V., Babich P.N. Basic principles for the use of statistical methods in clinical trials // Kyiv: Morion; 2002. 160 p. (In Russ.)] ISSN 2518-7880.

### Резюме

**Долгополова Е.В.** Динамика показателей макрофагальной фагоцитирующей системы у больных внегоспитальной пневмонией на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы.

Нами была изучена динамика показателей макрофагально-фагоцитарной системы у больных внегоспитальной пневмонией на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы. Установлены существенное уменьшение всех основных показателей фагоцитарной активности макрофагов. После завершения комплексного лечения с использованием Лаеннека мы отмечали полную нормализацию изученных показателей в то время, как в группе больных, которые получали только общепринятое лечение, несмотря на положительную динамику, не происходило полной нормализации активности показателей макрофагальной фагоцитирующей системы.

**Ключевые слова:** внегоспитальная пневмония, хроническая патология гепатобилиарной системы, макрофагальная фагоцитирующая система, Лаеннек.

### Summary

**Dolgopolova E.V.** Dynamics of indicators of the macrophage phagocytic system in patients with community-acquired pneumonia against the background of chronic pathology of the hepatobiliary system.

We have studied the dynamics of indicators of the macrophage-phagocytic system in patients with community-acquired pneumonia against the background of chronic pathology of the hepatobiliary system. A significant decrease in all the main indicators of the phagocytic activity of macrophages was established. After the completion of the complex treatment using Laennec, we noted the complete normalization of the studied parameters, while in the group of patients who received only conventional treatment, despite the positive dynamics, there was no complete normalization of the activity of the parameters of the macrophage phagocytic system.

**Key words:** community-acquired pneumonia, chronic pathology of the hepatobiliary system, macrophage phagocytic system, Laennec.

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

## ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЯИЧНИКОВ КРЫС И ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА ПРИ ИММУНОСУПРЕССИИ

С.Н. Семенчук, С.А. Кащенко

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

### Введение

Нормальное функционирование человеческого организма частично определяется его взаимодействием со многими факторами окружающей среды. Иммунная система в числе первых реагирует на влияние вредных антропонозных стрессоров, численность которых прогрессивно увеличивается. Необходимо отметить, что различные классы химических соединений, ионизирующая радиация и др. воздействуют на иммунитет не однотипно, но чаще всего это проявляется различными иммуносупрессивными состояниями. Дисрегуляция иммунного гомеостаза является одним из движущих факторов в развитии заболеваний женской репродуктивной системы и, в частности яичников, сопровождающихся нарушениями их функции [1, 2].

**Целью исследования** явилось изучение органомерических параметров яичников и динамики эстрального цикла крыс молодого возраста репродуктивного периода при острой иммуносупрессии.

### Материал и методы исследования

Эксперимент выполнен на 60 белых беспородных половозрелых крысах-самках массой 210-220 г. После синхронизации эстральных циклов животные были разделены на 2 группы. Для моделирования иммуносупрессии крысам опытной группы в начале диэструса внутримышечно вводили метотрексат в дозировке 10 мг/м<sup>2</sup> площади тела [3]. Крысы контрольной группы получали 0,9 % NaCl. Оценка фаз эстрального цикла крыс проводилась путем изучения влажных мазков [4]. Животных выводили из эксперимента в фазу проэструса (ПЭ) 1-го, 3-го, 5-го, 7-го и 9-го эстральных циклов с соблюдением требований «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных» («Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». National Academy Press. USA.

2011). Яичники выделяли брюшным доступом, отделяли жировую ткань и выполняли органомерию, измеряли абсолютную массу и линейные характеристики (высоту, ширину и толщину). Рассчитывали относительную массу и объем органа. Полученные цифровые данные обрабатывали с использованием лицензионной программы «StatSoft Statistica v. 5.5». Результаты анализировали с использованием критерия Стьюдента-Фишера. Статистически значимыми различия считали при  $p \leq 0,05$ .

### Полученные результаты и их обсуждение

Яичник крысы представляет собой парную железу сферическо-овоидной формы с бугристой или гладкой поверхностью в зависимости от фазы цикла. Орган заключен в соединительнотканную капсулу, ограничивающую перивариальное пространство от брюшной полости и окруженную жировой тканью.

Наиболее выраженные изменения органометрических показателей в группе иммуносупрессированных крыс, в сравнении с контролем, отмечались в проэструсе 3-го и 5-го эстральных циклов. Установлено уменьшение абсолютной и относительной массы органа в указанные сроки на 15,09%, 11,22% и 16,04%, 13,41% соответственно. Динамика линейных параметров имела сходную направленность (рис. 1).

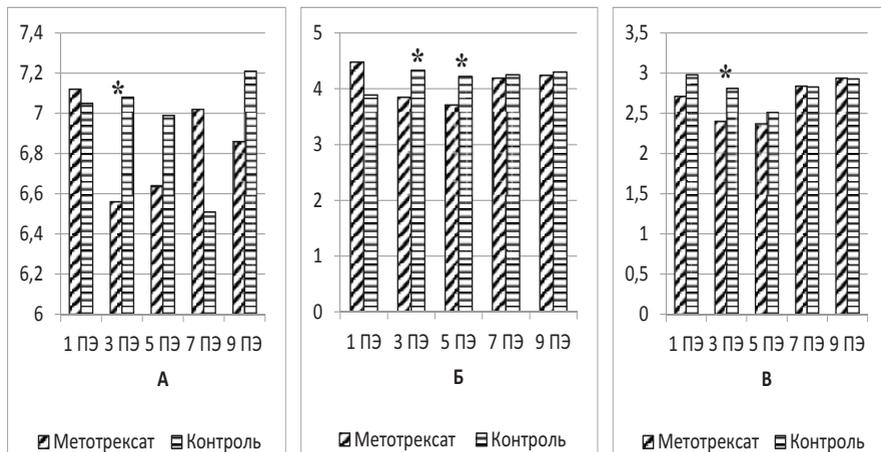


Рис. 1. Линейные параметры яичников крыс (мм). А – Длина, Б – Ширина, В – толщина. \* -  $p \leq 0,05$  в сравнении с контролем.

Самые значительные изменения претерпевал объем железы. Он снижался на 29,35% (3-й ПЭ) и 21,59% (5-й ПЭ). Выраженное угнетаю-

щее воздействие острой иммуносупрессии на изучаемые параметры яичников может быть объяснено как прямым воздействием метотрексата на транскрипционный аппарат клетки, так и его опосредованным влиянием, приводящим к дисрегуляции центральных образований эндокринной и иммунной систем [5,6]. К проэструсу 7-го эстрального цикла все различия в линейных параметрах нивелировались. Это показывает, что вышеперечисленные изменения не являются необратимыми и связаны с фармакокинетикой препарата.

Эстральный цикл крыс аналогично изменениям морфологических показателей претерпевал выраженные изменения. У самок контрольной группы четко прослеживались все фазы цикла: проэструс, эструс, метэструс, диэструс, они были последовательны и ритмичны. Длительность фаз в каждом цикле была одинакова, общая продолжительность составляла  $6,8 \pm 1,18$  суток. Влагалищные мазки в фазе проэструса содержали округлые или многоугольные эпителиоциты с крупным ядром и зернистой цитоплазмой. Клетки располагались небольшими группами. В эструсе мазки состояли исключительно из ороговевших чешуек различной формы, которые к окончанию данной фазы образовывали скопления. В метэструсе встречались ороговевшие чешуйки, лейкоциты и единичные эпителиоциты. В конце стадии преобладали лейкоциты и появлялась слизь. Диэструс характеризовался множеством лейкоцитов и значительным количеством слизи.

Введение метотрексата сопровождалось увеличением продолжительности эстрального цикла ( $10,2 \pm 2,17$  суток), преимущественно за счет увеличения диэструса с  $1,8 \pm 0,41$  до  $3,9 \pm 0,85$  суток (рис. 2).

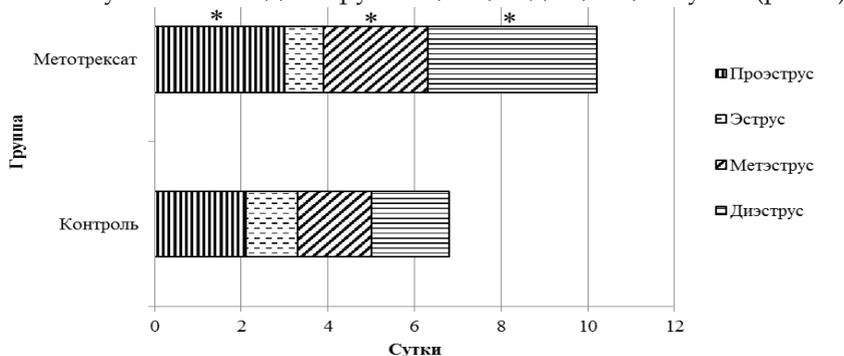


Рис. 2. Динамика эстрального цикла крыс экспериментальной и контрольной групп. \* -  $p \leq 0,05$  в сравнении с контролем

В свою очередь у отдельных животных отмечалось полное выпадение фазы эструса. Полученные результаты имеют сходную направленность с данными других исследований, что указывает на типичное нарушение эстральной функции у крыс при различных воздействиях. В исследовании Л.И. Бугаевой (2011) при изучении влияния дефицита магния выявлено увеличение частоты встречаемости проэструса в 2,2 раза и снижение частоты встречаемости эструса на 43,3% [7]. По результатам исследования Н.В. Хороших (2010) установлено удлинение фаз диэструса и проэструса на фоне пищевой депривации [8].

### Выводы

1. В условиях экспериментальной иммуносупрессии наблюдается значимое снижение органомерических параметров яичников в проэструсе 3-го и 5-го эстральных циклов.

2. Морфологические изменения сопровождаются увеличением продолжительности эстрального цикла, преимущественно за счет периода покоя.

3. Полученные данные вызывают интерес к последующему изучению морфогенеза яичников на микро- и субмикроскопическом уровне, а также динамики гормонального профиля крыс при иммуносупрессии.

### Литература

1. Luan Y.Y., Zhang L., Peng, Y.Q., et al. Immune Regulation in Polycystic Ovary Syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2022; 531:265-272

2. Gupta P., Chen C., Chaluvaly-Raghavan P. et. al. B cells as an immune-regulatory signature in ovarian cancer. *Cancers*. 2019;117:894.

3. Кащенко С.А., Мосин Д.В. Структурные и органомерические изменения щитовидной железы крыс в условиях иммуносупрессии и иммуномодуляции на ранних сроках воздействия. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019;1:110-118. [Kashchenko S. A., Mosin D. V. Structural and organometric changes in the thyroid gland of rats under conditions of immunosuppression and immunomodulation in the early stages of exposure. *Ulyanovsk biomedical journal*. 2019;1:110-118. (In Russ.)].

4. Marcondes F.K., Bianchi F.J., Tanno A.P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Brazilian journal of biology*. 2002;62:609-614.

5. Кащенко С.А., Захаров А.А. Особенности строения гонад половозрелых животных в условиях метотрексат-индуцированной имму-

носупрессии. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25(3):160-165. [Kashchenko S. A., Zakharov A. A. Features of the structure of the gonads of mature animals under conditions of methotrexate-induced immunosuppression. Bulletin of new medical technologies. 2018; 25(3):160-165. (In Russ.)].

6. Дикая А.А. Морфометрические изменения строения эпифиза экспериментальных животных при иммуносупрессии. Актуальные вопросы диагностики и лечения алерго-и иммунопатологии: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической онлайн-конференции (Курск, 27 мая 2022 г. Курск: КГМУ, 2022:27. [Dikaya AA Morphometric changes in the structure of the epiphysis of experimental animals during immunosuppression. Topical issues in the diagnosis and treatment of allergy and immunopathology: a collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific and Practical Online Conference (Kursk, May 27, 2022). Kursk: KSMU, 2022:27. (In Russ.)].

7. Бугаева Л.И. Влияние дефицита магния на половое поведение, эстральный цикл и процессы зачатия крыс. Вестник Оренбургского государственного университета. 2011;15(134):32-34. [Bugayeva L.I. Influence of magnesium deficiency on sexual behavior, estrous cycle and conception processes in rats. Bulletin of the Orenburg State University. 2011;15(134):32-34. (In Russ.)].

8. Хороших Н.В., Шевелина Е.Е. Влияние пищевой депривации на эстральный цикл крыс. Вестник новых медицинских технологий. 2010;17(2):259-261. [Horoshikh N.V., Shevelina E.E. Effect of food deprivation on the estrous cycle in rats. Bulletin of new medical technologies. 2010;17(2):259-261. (In Russ.)].

### Резюме

**Семенчук С.Н., Кащенко С.А.** Изменения органомерических параметров яичников крыс и эстрального цикла при иммуносупрессии.

Целью данного исследования явилось изучение влияния острой иммуносупрессии на органомерические параметры яичников и динамику эстрального цикла крыс молодого возраста репродуктивного периода. Эксперимент выполнен на 60 белых беспородных половозрелых крысах-самках массой 210-220 г. Для моделирования иммуносупрессии крысам опытной группы в начале диэструса внутримышечно вводили метотрексат в дозировке 10 мг/м<sup>2</sup> площади тела. Оценка фаз эстрального цикла крыс проводилась путем изучения влагалищных мазков. Измеряли абсолютную массу и линейные характеристики яичников (высоту, ширину и толщину). Рассчитывали относительную массу и объем органа. Результаты анализировали с использованием критерия Стьюдента-Фишера. Статистически значимыми различия считали при  $p \leq 0,05$ . Установлено, что метотрексат-индуцированная иммуносупрессия приводила к статистически значимому снижению изучаемых параметров в ранние сроки

наблюдения с последующим нивелированием различий, а также к увеличению продолжительности эстрального цикла.

*Ключевые слова:* яичник, крысы, иммуносупрессия

### Summary

**Semenchuk S.N., Kashchenko S.A.** *Changes of organometric parameters of rat ovaries and estrous cycle at immunosuppression.*

The aim of study was to establish the effect of acute immunosuppression on the organometric parameters of the ovaries and the dynamics of the estrous cycle of young rats of the reproductive period. The experiment was carried out on 60 white mongrel sexually mature female rats weighing 210-220 g. To simulate immunosuppression, the rats of the experimental group were intramuscularly injected with methotrexate at a dosage of 10 mg/m<sup>2</sup> of body area at the beginning of diestrus. Evaluation of the phases of the estrous cycle of rats was carried out by studying the vaginal smears. The absolute mass and linear characteristics of the ovaries (height, width and thickness) were measured. The relative mass and volume of the organ were calculated. The results were analyzed using the t-test. The results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . It was found out that methotrexate-induced immunosuppression cause a statistically significant decrease in the studied parameters in the early follow-up periods with subsequent leveling of differences, as well as an increase in the duration of the estrous cycle.

*Keywords:* ovary, rats, immunosuppression.

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

**ФАЗОВЫЙ СОСТАВ БИОМИНЕРАЛА ТАЗОВОЙ КОСТИ  
У ИНФАНТИЛЬНЫХ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ  
ПЕРФОРАЦИИ БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ НА  
ФОНЕ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДИАБЕТА****А.В. Торба, В.И. Лузин***ГУ «Луганский государственный медицинский университет  
имени Святителя Луки» ЛНР***Введение**

Сахарный диабет - это заболевание при котором наблюдается нарушение метаболизма углеводов, белков и жиров возникающее из-за наличия инсулиновой недостаточности (абсолютной или относительной) и чувствительности тканей к его действию [1]. Абсолютный дефицит инсулина (сахарный диабет 1 типа) возникает при аутоиммунном разрушении секретирующих инсулин  $\beta$ -клеток и других врожденных (генетические дефекты функционирования поджелудочной железы) или приобретенных (рецидивирующий панкреатит) состояниях [2]. Относительный дефицит инсулина возникает из-за генетических или приобретенных дефектов синтеза или секреции инсулина, которые недостаточны для преодоления резистентности, вызванной меньшим количеством функционирующих рецепторов инсулина, или резистентности к действию инсулина, вызванной стрессом, приемом лекарственных средств и, как правило, ожирением (сахарный диабет 2 типа) [3]. Латентный аутоиммунный диабет у взрослых характеризуется наличием островковых аутоантител и инсулиновой недостаточностью, что зачастую приводит к постановке неверного диагноза сахарного диабета 2 типа. Примерно у 10% пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявляют латентный аутоиммунный диабет, который определяется поздним началом (в возрасте старше 30 лет). Численность таких больных постоянно увеличивается [4].

Осложнения сахарного диабета различных фенотипов включают проблемы, которые развиваются быстро (острые) или со временем (хронические) и могут повлиять на многие системы органов. К хроническим осложнениям относятся: ретинопатия, полинейро-

патия, нефропатия и др. Одним из таких нарушений, вызванные сахарным диабетом является диабетическая остеопатия, при которой повышается риск переломов, как первичных, так и повторных, что в свою очередь приводит к временной или постоянной потере трудоспособности и даже к повышению смертности [5].

Если морфогенез скелета при сахарном диабете 2 типа изучен достаточно подробно, то структурно-функциональное состояние костей при сахарном диабете 1 типа и, особенно, латентном аутоиммунном диабете у взрослых изучено фрагментарно [6]. Мало изучен и морфогенез скелета после переломов одной из костей на фоне диабета.

**Цель** – установить динамику изменения фазового состава биоминерала тазовой кости у инфантильных крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом после хирургической перфорации большеберцовых костей.

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

В исследовании было задействовано 140 инфантильных белых крыс в возрасте при вступлении в эксперимент 3 месяца массой 135-150 г, находящихся на содержании в виварии «Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки». Животных содержали в условиях 12 часового дневного освещения при температуре 20-22°C и влажности 60-80%, и обеспечивали свободный доступ к пище и воде в течение 7 дней перед экспериментом. Крыс случайным образом разделили на четыре группы. Сахарный диабет индуцировали однократным внутривентральным введением стрептозотоцина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 55 мг/кг, растворенного в 0,1 М цитратном буфере с рН=4,5 перед манипуляцией и дозировали из расчета 2 мл/кг (35 крыс, ИСИД) [7]. Поскольку после инъекции стрептозотоцина из-за массивного некроза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы манифестирует гиперинсулинемия, крысам обеспечивали доступ к достаточному количеству комбикорма, а питьевую воду в первые сутки после инъекции заменяли достаточным количеством 20% водного раствора сахарозы, а на вторые-третьи сутки - 10% водным раствором сахарозы. С четвертых суток животные переводились на обычную питьевую воду. Через трое суток после инъекции диабетический статус каждого животного подтверждался путем измерения уровней глюкозы в крови из хвостовой вены, взятых через шесть часов после приема пищи. Уровень глюкозы анализировали

с помощью глюкозооксидазного метода [8], используя стандартные наборы реактивов CORMAY LDL DIRECT (Польша), и выражали в ммоль/л сыворотки крови. В исследование в дальнейшем были включены только крысы с уровнем глюкозы в крови  $\geq 12$  ммоль/л. Хирургическую перфорацию большеберцовых костей диаметром 2,0 мм при эфирной анестезии производили в проксимальном метадиафизе большеберцовых костей (35 крыс, ИХПБК) [9]. Части животных (35 крыс, ИСИДХП) перфорацию большеберцовых костей производили после индуцирования сахарного диабета. Контролем служили интактные животные (35 крыс, ИК). Точкой отсчета начала эксперимента считали время введения стрептозотоцина, либо ему соответствующее. По завершении эксперимента (с 7 по 90 сутки) животных анестезировали эфиром и декапитировали, выделяли левые тазовые кости и исследовали с помощью дифрактометра ДРОН-2,0 и гониометрической приставки ГУР-5 с использованием  $\text{Cu K}\alpha$  излучения ( $\lambda=0,1542$  нМ) с напряжением и силой тока на рентгеновской трубке 30 кВ и 10 мА. Образцы тазовой кости, измельченной до порошкообразного состояния сканировали непрерывно при скорости 0,05°2 $\theta$ /60 секунд в диапазоне углов дифракции 3°-37°. Наиболее интенсивная группа дифракционных пиков костного минерала находилась при режиме съемки 2 $\theta$  в угловом диапазоне 15,5-17,0°, что при использовании рентгеновской трубки с медным излучением ( $\lambda=0,1542 \cdot 10^{-10}$  М) соответствует межплоскостным расстояниям 2,637-2,885  $10^{-10}$  М.

Центральное место в блоке рефлексов занимает рефлекс гидроксилapatита (кристаллического фосфата кальция) с межплоскостным расстоянием 2,798  $10^{-10}$  М. Для витлокита (аморфного фосфата кальция) выделяется рефлекс с межплоскостным расстоянием 2,607 (9 баллов по шкале интенсивности), а для кальцита (карбоната кальция) – с межплоскостным расстоянием 3,029 (10 баллов по шкале интенсивности). После расчета межплоскостных расстояний основных фаз костного биологического минерала определяли высоту их дифракционных пиков [10]. Используя метод внутреннего контроля определяли процентное содержание в биологическом минерале тазовой кости каждого из этих компонентов [11].

Для каждой группы рассчитывались среднее значение и стандартные ошибки, для сравнения между группами использовался двусторонний Т-критерий Стьюдента при уровне значимости  $P < 0,05$ .

На проведение исследования получено разрешение комиссии по вопросам биоэтики Государственного учреждения Луганской Народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», протокол № 2 от 20.05.2019 г.

### Полученные результаты и их обсуждение

У животных контрольной группы процентное содержание кристаллической фазы (гидроксилапатита) в биологическом минерале тазовой кости в сроки наблюдения с 7 по 90 сутки увеличилось с  $65,41 \pm 0,30\%$  до  $67,34 \pm 0,12\%$ , а доля аморфных компонентов – кальцита и витлокита уменьшилась с  $16,30 \pm 0,20\%$  до  $14,64 \pm 0,18\%$  и с  $18,29 \pm 0,19\%$  до  $18,02 \pm 0,20\%$  (таблица).

Таблица

### Результаты фазового рентгеноструктурного анализа биоминерала тазовой кости инфантильных белых крыс в зависимости от вида воздействия и длительности эксперимента ( $\bar{X} \pm Sx$ )

Группа	Сроки, сут.	Содержание в биоминерале тазовой кости		
		Кальцита, %	Гидроксилапатита, %	Витлокита, %
ИК	7	$16,30 \pm 0,20$	$65,41 \pm 0,30$	$18,29 \pm 0,19$
	15	$16,09 \pm 0,16$	$65,53 \pm 0,23$	$18,38 \pm 0,23$
	30	$15,42 \pm 0,18$	$66,00 \pm 0,19$	$18,58 \pm 0,21$
	60	$15,11 \pm 0,18$	$66,48 \pm 0,23$	$18,41 \pm 0,19$
	90	$14,64 \pm 0,18$	$67,34 \pm 0,12$	$18,02 \pm 0,20$
ИХПБК	7	$17,38 \pm 0,18^*$	$62,97 \pm 0,23^*$	$19,64 \pm 0,21^*$
	15	$17,41 \pm 0,17^*$	$63,26 \pm 0,19^*$	$19,33 \pm 0,16^*$
	30	$16,66 \pm 0,19^*$	$64,19 \pm 0,25^*$	$19,15 \pm 0,27$
	60	$15,64 \pm 0,15^*$	$66,13 \pm 0,21$	$18,23 \pm 0,11$
	90	$14,48 \pm 0,17$	$67,40 \pm 0,24$	$18,12 \pm 0,22$
ИСИД	7	$17,11 \pm 0,19^*$	$63,40 \pm 0,22^*$	$19,49 \pm 0,21^*$
	15	$17,27 \pm 0,21^*$	$63,48 \pm 0,21^*$	$19,26 \pm 0,17^*$
	30	$16,80 \pm 0,16^*$	$63,84 \pm 0,23^*$	$19,36 \pm 0,25^*$
	60	$16,27 \pm 0,18^*$	$64,29 \pm 0,25^*$	$19,44 \pm 0,26^*$
	90	$14,89 \pm 0,19$	$65,28 \pm 0,21^*$	$19,83 \pm 0,14^*$
ИСИДХП	7	$17,23 \pm 0,20^*$	$63,28 \pm 0,28^*$	$19,50 \pm 0,11^*$
	15	$17,46 \pm 0,19^*$	$63,11 \pm 0,26^*$	$19,43 \pm 0,23^*$
	30	$17,10 \pm 0,16^*$	$63,39 \pm 0,22^{*\wedge}$	$19,52 \pm 0,15^*$
	60	$16,90 \pm 0,18^{*\wedge}$	$63,67 \pm 0,24^{*\wedge}$	$19,43 \pm 0,22^{*\wedge}$
	90	$15,53 \pm 0,17^{*\wedge}$	$64,70 \pm 0,23^{*\wedge}$	$19,76 \pm 0,28^{*\wedge}$

**Примечание:** \* - обозначает статистически значимое отличие от одново-  
Экологические аспекты современной биологии, анатомии и медицинской генетики

растной группы ИК ( $p \leq 0,05$ ); ^ - обозначает статистически значимое отличие от группы ИХПБК ( $p \leq 0,05$ )

Данные результаты отражают интенсивные процессы обмена в биологическом минерале тазовых костей при постепенном нарастании степени его кристаллизации. Хирургическая перфорация большеберцовых костей у инфантильных крыс приводила к увеличению степени аморфности биологического минерала тазовых костей – содержание карбоната кальция превышало показатели группы ИК с 7 по 60 сутки на 6,62%, 8,22%, 8,01% и 3,46%, а содержание аморфного фосфата кальция к 7 и 15 суткам – на 7,41% и 5,17%. В результате доля кристаллического фосфата кальция – гидроксилapatита была ниже контроля с 7 по 30 сутки на 3,72%, 3,47% и 2,74%. При стрептозотоцин-индуцированном диабете фазовый состав костного минерала также характеризовался увеличением степени его аморфности: содержание витлокита превышало показатели группы ИК с 7 по 90 сутки на 6,55%, 4,76%, 4,21%, 5,59% и 10,04%, а содержание кальцита с 7 по 60 сутки – на 4,97%, 7,33%, 8,90% и 7,66%. Естественно, содержание кристаллической фазы – гидроксилapatита с 7 по 90 сутки было меньше значений контроля на 3,07%, 3,13%, 3,27%, 3,29% и 3,07%.

Сочетание перфорации большеберцовых костей и стрептозотоцин-индуцированного диабета приводило к усугублению дестабилизации фазового состава: в костном минерале нарастала концентрация аморфных составляющих - доля кальцита во все сроки эксперимента превышала показатели группы ИК на 5,66%, 8,52%, 10,85%, 11,80% и 6,14%, а доля витлокита – на 6,61%, 5,70%, 5,05%, 5,55% и 9,66% соответственно. Доля кристаллической фазы – гидроксилapatита с 7 по 90 сутки эксперимента уменьшалась на 3,26%, 3,69%, 3,96%, 4,78% и 3,92%. Сравнительно с показателями группы ИХПБК доля кристаллических элементов в биологическом минерале с 30 по 90 сутки понижалась на 1,25%, 3,72% и 4,00%, а количество кальцита и витлокита к 60 и 90 суткам превышало контроль на 8,06% и 7,27% и на 6,59% и 9,08%.

Согласно полученным результатам хирургическая перфорация большеберцовых костей приводит к увеличению степени аморфности минерала тазовых костей с пиком отклонений к 7 суткам после операции, с признаками восстановления исследуемых показателей к 60 суткам. Данный факт является отражением реакции организма на хирургическую перфорацию большеберцовых костей с задержкой

ванием иммунных и метаболических механизмов, направленной на обеспечение процессов остеорепарации. Одним из компонентов данной реакции является и развитие окислительного стресса [12]. При этом повышается общий уровень резорбтивных процессов в скелете, что ведет к разрушению минерала тазовых костей.

При стрептозотоцин-индуцированном диабете у инфантильных животных также происходит дестабилизация фазового состава минерала тазовой кости, выраженная в период с 7 по 90 сутки эксперимента; но с 60 суток эксперимента намечается тенденция к стабилизации выявленных отклонений. Доказано, что при СД из-за гипергликемии и повышенного уровня окислительного стресса повышается уровень конечных продуктов гликирования (КПГл) [13,14]. Основными механизмами, с помощью которых КПГл способствуют нарушению процессов минерализации костной ткани, являются образование перекрестных связей с целевым белком, необратимое изменение клеточной структуры, в том числе и коллагена, а также взаимодействие со специфическими рецепторами вследствие увеличения уровня окислительного стресса и воспаления [15,16].

При этом по данным D.A. Rees и J.C. Alcolado у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом плотность  $\beta$ -клеток на единицу площади островков поджелудочной железы и уровни инсулина постепенно увеличивались с течением времени, что указывает на механизм частичного сглаживания симптомов диабета [7]. Этим, возможно, объясняется и восстановление фазового состава минерала тазовых костей у инфантильных крыс к 90 суткам эксперимента.

Сочетание перфорации большеберцовых костей и стрептозотоцин-индуцированного диабета приводило к усугублению нарушений фазового состава минерала тазовых костей у инфантильных крыс с 30 суток, а к 90 суткам эксперимента изменения нарастали. Следует полагать, что при сочетании перфорации большеберцовых костей и стрептозотоцин-индуцированного диабета прогрессирует нарастание уровней КПГл и окислительного стресса, что приводит к более грубым повреждениям в скелете и увеличению аморфности минерала тазовых костей.

### **Выводы**

Хирургическая перфорация большеберцовых костей у инфантильных белых крыс сопровождается дестабилизацией фазового состава минерала тазовых костей с пиком отклонений к 7

суткам после операции. Стрептозотоцин-индуцированный диабет у инфантильных белых крыс также сопровождается дестабилизацией фазового состава минерала тазовых костей; вышеперечисленные изменения наблюдаются с 7 по 90 сутки, а к 90 суткам определяется тенденция к восстановлению исследуемых показателей. Сочетание перфорации большеберцовых костей и стрептозотоцин-индуцированного диабета у инфантильных животных приводит к усугублению нарушений фазового состава минерала тазовых костей с 30 суток после манипуляции, а к 90 суткам эксперимента изменения нарастают.

### Литература

1. Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes*. 2019;10(8):421–45. doi: 10.4239/wjd.v10.i8.421
2. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Shepelkevich AP, et al. Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(9):941–50. doi: 10.1007/s40618-015-0284-9
3. Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, et al. Diabetes and Bone Fragility. *Diabetes Ther*. 2021;12(1):71–86. doi: 10.1007/s13300-020-00964-1
4. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med*. 2015;32(7):843–52. doi: 10.1111/dme.12700
5. Shah VN, Carpenter RD, Ferguson VL, et al. Bone health in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(4):231–6. doi: 10.1097/MED.0000000000000421
6. Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(5):327–35. doi: 10.1007/s11914-015-0286-8
7. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet. Med*. 2005;22(4):359–70. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь; 1982. [Kolb VG, Kamyshnikov VS. *Clinical Chemistry Handbook*. Minsk: Belarus; 1982. (In Russ.)]
9. Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А., и др. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. Украинський медичний альманах. 2005;2(Suppl):162. [Luzin VI, Ivchenko DV, Pankratyev AA, et al. *Technique for modeling a bone defect in laboratory animals*. *Ukrainian Medical Almanac*. 2005;2(Suppl):162. (In Russ.)]
10. Миркин Л.И. Рентгенструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм: справочное руководство. Москва: Наука; 1981. [Mirkin LI. *X-ray*

analysis. Indexing radiographs: guide. Moscow: Nauka; 1981. (In Russ.)]

11. Лузин В.И. Применение рентгеноструктурного анализа для исследования фазового состава костного минерала. *Український морфологічний альманах*. – 2005. Том 3, № 4. С. 61-64. [Luzin VI. Application of X-ray analysis to study the phase composition of bone mineral. *Ukrainian morphological almanac*. 2005;3(4):61-4. (In Russ.)]

12. Osipov B, Emami AJ, Christiansen BA. Systemic Bone Loss After Fracture. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2018;16(4):116–30. doi: 10.1007/s12018-018-9253-0

13. Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Intern Med.* 2018;57(19):2773–85. doi: 10.2169/internalmedicine.0905-18

14. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):320–6. doi: 10.1007/s11914-016-0332-1

15. Alatawi FS, Faridi UA, Alatawi MS. Effect of treatment with vitamin D plus calcium on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Saudi Pharm J.* 2018;26(8):1208–13. doi: 10.1016/j.jsps.2018.07.012

16. Hamada Y, Fujii H, Fukagawa M. Role of oxidative stress in diabetic bone disorder. *Bone.* 2009;45(Suppl 1):S35–8. doi: 10.1016/j.bone.2009.02.004

#### Резюме

**Торба А.В., Лузин В.И.** Фазовый состав биоминерала тазовой кости у инфантильных белых крыс после перфорации большеберцовых костей на фоне стрептозотоцинового диабета.

Цель. Установить динамику изменения фазового состава биоминерала тазовой кости у инфантильных крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом после хирургической перфорации большеберцовых костей. Сахарный диабет индуцировали однократным внутривентральным введением стрептозотоцина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 55 мг/кг (35 крыс с исходной массой исходной массой 45-50 г в возрасте 1 месяца). Хирургическую перфорацию большеберцовых костей диаметром 2,0 мм производили в проксимальном метадиафизе большеберцовых костей (35 крыс). 35 крысам перфорацию большеберцовых костей производили после индуцирования сахарного диабета. Контролем служили интактные животные (35 крыс). Все дифрактограммы были получены с помощью дифрактометра ДРОН-2,0 и гониометрической приставки ГУР-5 с использованием Си Ка излучения ( $\lambda=0,1542$  нм) с напряжением и силой тока на рентгеновской трубке 30 кВ и 10 мА. Образцы тазовой кости сканировали в диапазоне углов дифракции  $3^\circ-37^\circ$ . После расчета межплоскостных расстояний основных фаз костного минерала (витлокита, кальцита и гидроксилapatита) определяли высоту их дифракционных пиков. Используя метод внутреннего контроля определяли процентное содержание в минерале тазовой кости каждого из этих компонентов. Хирургическая перфорация большеберцовых костей приводила к дестабилизации фазового состава тазовых костей с пиком отклонений к 7 суткам после операции, когда доли витлокита и кальцита превышали контроль на 6,22% и 7,41%, а доля гидроксилapatита снижалась на 3,72%. При стрептозотоцин-индуцированном диабете фазовый состав

тазовых костей также дестабилизировался, но с 60 суток намечалась тенденция к восстановлению и к 90 суткам доли витлокита и кальцита превышали контроль на 7,66% и 10,04%, а доля гидроксилатапата снижалась на 3,07%. Сочетание перфораций большеберцовых кости и стрептозотоцин-индуцированного диабета приводило к усугублению аморфности фазового состава тазовых костей с 30 суток, к 90 суткам эксперимента доли витлокита и кальцита превышали значения группы с изолированной перфорацией большеберцовых костей на 9,08% и 7,27%, а доля гидроксилатапата снижалась на 4,00%. Заключение. Хирургическая перфорация большеберцовых костей при стрептозотоцин-индуцированном диабете у инфантильных крыс приводит к усугублению аморфности минерала тазовых костей с 30 суток после манипуляции.

**Ключевые слова:** крысы, стрептозотоцин-индуцированный диабет, костный биоминерал, фазовый рентгеноструктурный анализ.

#### Summary

**Torba A.V., Luzin V.I.** Phase contents of bone mineral of the hipbone in infantile streptozotocin-induced diabetic rats after tibia fracture.

Aim of the study is to investigate changes in phase contents of bone mineral of the hipbone in infantile diabetic rats after tibia fracture modeling. Materials and methods. Diabetes (35 animals with an initial weight of 45-50 g at the age of 1 months) was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (Sigma-Aldrich, USA) in dosage of 55 mg per kg of body weight. The drug was dissolved in 0.1 M buffered citrate solution with pH=4.5. Fracture of the tibia was modeled as 2 mm through opening in the proximal metadiaphysis (35 animals). Another group comprised 35 animals with both diabetes and fracture. 35 intact animals comprised the control group. Diffractograms of burned and grounded hipbones were obtained by means of X-ray diffractometer DRON-2 with goniometric attachment GUR-5. The device was set to Cu K $\alpha$  radiation with wavelength of 0.1542 nm. Voltage and amperage applied to the tube were 30 kV and 10 mA. Scanning was continuous: angular range was 3°-37° and scanning speed – 0.05°/20/60. After determination of interplanar spacing of main minerals of the bone tissue (hydroxylapatite, whitlockite, and calcite) we proceeded to measurements of diffraction peaks of these minerals. Results. Fracture of the tibia resulted in changes of shares of minerals in the hipbone. On the 7<sup>th</sup> day in this case shares of whitlockite and calcite increased by 6.22% and 7.41% while hydroxylapatite share decreased by 3.72% (in comparison with the controls). In diabetic animals shares of all these minerals changed in the same way but by the 60<sup>th</sup> day their ratio started to return to normal values. By the 90<sup>th</sup> day shares of whitlockite and calcite exceeded those of the controls by 7.66% and 10.04% while share of hydroxylapatite decreased by 3.07%. Fracture in diabetic animals resulted in more marked increase of whitlockite and calcite shares beginning from the 30<sup>th</sup> day of observation. By the 90<sup>th</sup> day shares of whitlockite and calcite in diabetic animals with the tibia fracture exceeded those of non-diabetic ones with the same fracture by 9.08% and 7.27% while hydroxylapatite share decreased by 4.00%. Conclusion. Fracture of the tibia in infantile diabetic rats results in marked shift of amorphous calcium minerals shares towards increase, which grows beginning from the 30<sup>th</sup> day of observation.

**Key words:** rats, streptozotocin-induced diabetes, bone biomineral, phase X-ray analysis.

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

**АСИММЕТРИЯ ДОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС  
ПОСЛЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОЛУОЛА****К.А. Фомина, В.И. Беров***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Человеческий организм очень чувствительно реагирует на экоантропогенные факторы, приводящие к изменениям окружающей среды. Реакция щитовидной железы, как одной из главных мишеней, очевидна и прогнозируема [1, 2, 3]. При этом многие исследователи обращают внимание на структурную асимметрию эндокринных органов [4, 5, 6], усиливающуюся в условиях хронического воздействия на организм токсических поллютантов [7, 8], что и обуславливает актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования** – провести органомерметрический анализ долей щитовидной железы крыс, подвергавшихся 60-тидневному воздействию толуола, и установить их асимметрию.

**Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на 60 лабораторных крысах-самцах с исходной массой 130-150 г. Животных разделили на 2 группы. Первую (контрольную) группу составили интактные крысы. Крысы второй группы в течение 60-ти дней подвергались ингаляционной заправке парами толуола (ГОСТ 12.1.005-88) с экспозицией 5 раз в неделю, по 5 часов в сутки (с 8.00 до 13.00), в концентрации 10 ПДК (500 мг/м<sup>3</sup>). При работе с животными придерживались правил «Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» [9] и правил содержания экспериментальных животных, установленной Директивой 2010/63 / EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [10]. Через два месяца животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки наблюдения с целью изучения процессов реадaptации организма и динамики морфофункциональных изменений со стороны щитовидной железы. Щитовидную железу выделяли вместе с трахеогортанным комплексом, отсепаровывали доли, взвешивали их на торсионных весах и измеря-

*Экологические аспекты современной биологии, анатомии и медицинской генетики*

ли длину, ширину и толщину штангенциркулем. Объем вычисляли по формуле  $V=\pi ABC/6$ , где А, В, С – линейные размеры. Плотность определяли, как отношение массы к объему. Коэффициент асимметрии (Ка) для массы, длины, ширины, толщины, объема и плотности рассчитывали по формуле [4]:  $Ka = ((D_d - D_s) / (D_d + D_s)) \times 100$ , где  $D_d$  – величина параметра в правой,  $D_s$  – величина параметра в левой надпочечной железе. При доминировании параметра в правой железе Ка положителен, при доминировании в левой – Ка отрицателен. Полученные данные обрабатывали с использованием стандартных методов вариационной статистики. На основании t-критерия Стьюдента определяли границы доверительного интервала. Различия при t в диапазоне от 2,23 до 3,16 считали статистически значимыми для 95% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ), при t от 3,17 до 4,58 – для 99% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 1% ( $p < 0,01$ ), при t свыше 4,59 – для 99,9% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 0,1% ( $p < 0,001$ ).

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

Щитовидные железы крыс после 60-дневного воздействия толуола визуально более крупные, овальной формы, буро-красного цвета и плотной консистенции. Абсолютная масса щитовидной железы (таблица) на протяжении всех сроков наблюдений была выше таковой у интактных крыс. Выраженность увеличения постепенно уменьшалась, однако сохранялась в течение 30 суток после окончания воздействия экополлютанта. В процентном соотношении на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки наблюдений разница составила – 14,88% ( $p < 0,001$ ), 11,56% ( $p < 0,001$ ), 11,17% ( $p < 0,001$ ), 10,02% ( $p < 0,001$ ) и 3,27% ( $p > 0,05$ ), соответственно. Необходимо отметить, что более значительно была увеличена левая доля железы, которая у интактных крыс, наоборот, меньше и функционально менее активна. При сравнении долей щитовидной железы друг с другом масса правой доли преобладает над левой, статистически значимо на 7 сутки реадaptации на 9,78% ( $p < 0,01$ ), на 15 сутки на 7,29% ( $p < 0,05$ ), на 30 сутки на 6,80% ( $p < 0,05$ ) и на 60 сутки на 12,50% ( $p < 0,01$ ). Ка массы подтверждает полученные результаты – Ка с течением времени реадaptации нарастает от  $1,58 \pm 0,77\%$  до  $5,83 \pm 2,08\%$ .

Линейные параметры щитовидной железы также претерпевают определенные изменения. Средние значения длины меньше таковых у интактных крыс. Уменьшение длины правой доли органа выражено на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки – на 14,29% ( $p < 0,001$ ), 14,94%

( $p < 0,001$ ), 13,06% ( $p < 0,001$ ), 12,55% ( $p < 0,001$ ) и 10,14% ( $p < 0,01$ ), а левой доли на 1, 7, 15 и 30 сутки – на 7,50% ( $p < 0,05$ ), 8,75% ( $p < 0,05$ ), 7,35% ( $p < 0,05$ ) и 8,40% ( $p < 0,05$ ). При сравнении долей установлено, что правая и левая доли практически одинаковы. Исключением являются 60 сутки реадaptации, когда удлиняется левая доля на 10,74% ( $p < 0,05$ ), что подтверждает  $Ka = -5,57 \pm 2,37\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица

**Динамика изменений органомертрических показателей правой и левой долей щитовидной железы крыс после 60-дневного влияния толуола**

Сроки (сутки)	Показатель			Показатель		
	Абсолютная масса (мг)			Длина (мм)		
	Правая	Левая	Ка (%)	Правая	Левая	Ка (%)
1	8,17±0,12*	7,92±0,12*	1,58±0,77	3,60±0,06*	3,70±0,11*	-1,31±1,95
7	8,42±0,22*#	7,67±0,12*#	5,62±1,01#	3,70±0,08*	3,65±0,13*	0,77±2,84
15	8,58±0,17*#	8,00±0,14*	2,50±1,79	3,88±0,06*	3,78±0,10*	1,35±1,15*
30	9,17±0,12*#	8,58±0,22*#	3,33±1,70#	3,95±0,05*	3,82±0,11*	1,78±1,99
60	9,75±0,27#	8,67±0,18#	5,83±2,08#	4,43±0,12*	4,97±0,20	-5,57±2,37*#
Сроки (сутки)	Объем (мм <sup>3</sup> )			Ширина (мм)		
	Правая	Левая	Ка (%)	Правая	Левая	Ка (%)
	1	6,49±0,15*	7,35±0,32*	-6,08±2,72#	2,35±0,04*	2,65±0,05*
7	6,71±0,07*	7,07±0,20*	-2,53±1,16	2,37±0,05*	2,52±0,03*	-3,09±1,50#
15	7,24±0,16	7,90±0,25	-4,29±1,52#	2,43±0,04*	2,55±0,04*	-2,34±1,32#
30	7,58±0,09*	7,88±0,26	-1,84±1,66	2,45±0,06	2,42±0,04*	0,65±1,38
60	8,36±0,34*	10,74±0,36	-12,48±2,08*#	2,35±0,06*	2,47±0,05	-2,46±1,72*
Сроки (сутки)	Плотность (мг/мм <sup>3</sup> )			Толщина (мм)		
	Правая	Левая	Ка (%)	Правая	Левая	Ка (%)
	1	1,26±0,02	1,08±0,04	7,65±2,64#	1,47±0,02*	1,43±0,04*
7	1,25±0,03	1,09±0,04	7,12±2,18#	1,47±0,02*	1,48±0,04*	-0,21±2,10
15	1,19±0,04	1,01±0,02	7,78±1,95#	1,47±0,04*	1,57±0,04	-3,30±2,05
30	1,21±0,02*	1,09±0,05	5,16±2,67#	1,50±0,03	1,63±0,02	-4,27±1,19#
60	1,17±0,03*	0,81±0,04	18,19±1,78#	1,53±0,02	1,68±0,07	-4,51±2,25#

**Примечание:** \* – обозначает статистически значимые отличия в сравнении с контролем; # – между долями; Ка – коэффициент асимметрии. Ширина обеих долей щитовидной железы статистически значимо превышала контрольные параметры. Увеличение ширины правой доли было выражено на 1, 7 и 15 сутки наблюдений – на 16,53% ( $p < 0,001$ ), 16,39% ( $p < 0,001$ ) и 14,06% ( $p < 0,001$ ), а левой доли – на 1, 7, 15 и 30 сутки на 11,19% ( $p < 0,01$ ), 11,85% ( $p < 0,001$ ), 11,68% ( $p < 0,01$ ) и 8,21% ( $p < 0,05$ ). При сравнении долей установлено, что у крыс сохраняется, характерное для интактных животных, превалирование ширины левой доли над правой.

Динамика такого показателя, как толщина щитовидной железы за 60-дневный период реадaptации менее интенсивна, чем у интактных крыс. При этом средние значения толщины правой доли статистически значимо превышали контрольные параметры на протяжении двух недель после завершения влияния толуола. На 1, 7 и 15 сутки различия составили 13,55% ( $p < 0,001$ ), 11,39% ( $p < 0,05$ ) и 8,64% ( $p < 0,05$ ). Средние значения толщины левой доли статистически значимо превышали контрольные параметры в течение первой недели реадaptации – на 1 и 7 сутки толщина левой доли была меньше контроля на 16,22% ( $p < 0,001$ ) и 14,94% ( $p < 0,01$ ). Кроме того, на 1 сутки обе доли органа практически одинаковы по толщине, а в процессе реадaptации более интенсивно увеличивалась толщина левой доли.

Объем щитовидной железы за два месяца увеличился на  $5,48 \pm 0,49$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). При этом более интенсивно изменялся объем левой доли органа. Средние значения данного показателя на протяжении всех сроков реадaptации были выше аналогичных у интактных крыс. Статистически значимые отличия составили на 1, 15 и 30 сутки наблюдений соответственно 15,26% ( $p < 0,01$ ), 14,33% ( $p < 0,01$ ) и 7,24% ( $p < 0,05$ ). При этом более значительно в объеме была увеличена левая доля органа. Асимметрия объема щитовидной железы была более выражена и по сравнению с таковым показателем у интактных крыс. На протяжении всего исследования объем левой доли преобладал над правой, с максимумом различий на 60 сутки – на 22,15% ( $p < 0,001$ ) и  $Ka = -12,48 \pm 2,08$  % ( $p < 0,05$ ).

Плотность щитовидной железы крыс уменьшилась на 21,67% ( $p < 0,001$ ) – от  $1,36 \pm 0,04$  мг/мм<sup>3</sup> до  $1,06 \pm 0,03$  мг/мм<sup>3</sup> соответственно за 60-дневный период реадaptации. Данная динамика статистически значимо не отличалась от таковой у интактных крыс, однако более выраженные изменения происходили в левой доле органа. Средние значения показателя также колебались в пределах контрольных параметров на протяжении всех сроков реадaptации. Необходимо отметить уплотнение правой доли щитовидной железы в отдаленные сроки – на 30 и 60 сутки плотность правой доли органа статистически значимо превышала контроль на 17,00% ( $p < 0,001$ ) и 18,89% ( $p < 0,01$ ).  $Ka$  плотности статистически значимо не отличался от такового у интактных крыс. Вектор направления  $Ka$  соответствовал контролю, однако различия между долями были выражены. Плотность правой доли была статистически значимо больше левой на протяжении всех сроков наблюдений, с увеличением  $Ka$  от  $7,65 \pm 2,64$ % (1 сутки) до  $18,19 \pm 1,78$ % (60 сутки).

## Выводы

1) 60-дневное ингаляционное воздействие толуолом в концентрации 500 мг/м<sup>3</sup> приводит к статистически значимому уменьшению длины и увеличению абсолютной массы, ширины, толщины и объема щитовидной железы.

2) Максимально выраженные изменения органомерических параметров установлены непосредственно после завершения 60-дневного периода затравки толуолом (на 14,29 % - 16,53 %).

3) При прекращении токсического влияния толуола за последующие два месяца реадaptации более интенсивно увеличиваются линейно-весовые параметры левой доли щитовидной железы.

4) Структурная асимметрия долей щитовидной железы усиливается с течением времени реадaptации, достигая максимума на 60-е сутки наблюдения и в отношении такого параметра, как объем (-12,48±2,08 %).

## Литература

1. Knight J. *Endocrine system I: overview of the endocrine system and hormones*. *Nursing Times* [online]. 2021;117(5):38-42.
2. Abdul-Hamid M, Salah M. *Lycopene reduces deltamethrin effects induced thyroid toxicity and DNA damage in albino rats*. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2013;66:155-63. doi.org/10.1016/j.jobaz.2013.08.001
3. Kashchenko S.A., Mosin D.V. *The effect of methotrexate on the organometric parameters of the thyroid gland of laboratory animals in the experiment* V.G. Koveshnikov *Morphological Almanac*. 2018;3:38-41. (In Russ.) Кащенко С.А., Мосин Д.В. Влияние метотрексата на органомерические параметры щитовидной железы лабораторных животных в эксперименте. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2018;3:38-41.
4. Alyabev F.V., Paderov Yu.M. *Asymmetry of morphometric indicators of human adrenal glands in various age groups*. *Morphology*. 2004;125(2):61-63. (In Russ.) Алябьев Ф.В., Падеров Ю.М. Асимметрия морфометрических показателей надпочечников человека в различных возрастных группах. *Морфология*. 2004;125(2):61-63.
5. Fomina K. A. *Asymmetry of the thyroid lobes of white rats. Problems, achievements and prospects of development of medical and biological Sciences and practical health care*. 2010;146(V):206. (In Russ.) Фомина К.А. Асимметрия долей щитовидной железы белых крыс. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. 2010;146(V):206.
6. Stadnik K.V. *Asymmetry of the adrenal glands of intact rats*. V.G. Koveshnikov *Morphological Almanac*. 2020;2:72-75. (In Russ.) Стадник К.В. Асимметрия надпочечных желез интактных крыс. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2020;2:72-75.

7. Belik I.A. Dynamics of changes in organometrical parameters of the adrenal glands of male rats after inhalation inoculation with toluene. *Ukrainian medical almanac*. 2010;6:17-19. (In Russ.) Белик И.А. Динамика изменений органомерических показателей надпочечных желез крыс-самцов после ингаляционной заправки толуолом. *Український медичний альманах*. 2010;6:17-19.

8. Kretov A.A. Asymmetry of organometric indicators of the adrenal glands of rats after chronic exposure to epichlorohydrin in various age periods. V.G. Koveshnikov *Morphological Almanac*. 2020;2:61-66. (In Russ.) Кретов А.А. Асимметрия органомерических показателей надпочечных желез крыс после хронического воздействия на организм эпихлоргидрина в различные возрастные периоды. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2020;2:61-66.

9. *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.

10. *Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area*. St. Petersburg, 2012. 276:0033: 0079: EN: PDF

### Резюме

**Фомина К.А., Беров В.И.** Асимметрия долей щитовидной железы крыс после 60-дневного воздействия толуола.

Приведены результаты анатомо-экспериментального исследования 60-дневного ингаляционного воздействия толуола в концентрации 500 мг/м<sup>3</sup> на структурную организацию щитовидной железы белых крыс-самцов половозрелого возраста. Установлено статистически значимое уменьшение длины и увеличение абсолютной массы, ширины, толщины и объема щитовидной железы. Максимум изменений на 14,29% - 16,53% зафиксирован непосредственно после завершения 60-дневного периода заправки толуолом (1 сутки наблюдения). За последующие два месяца реадaptации более интенсивно увеличиваются линейно-весовые параметры левой доли щитовидной железы. Структурная асимметрия долей усиливается с течением времени реадaptации, достигая максимума на 60-е сутки наблюдения и в отношении такого параметра, как объем (-12,48±2,08 %).

**Ключевые слова:** морфология, щитовидная железа, органомерические параметры, асимметрия, толуол.

### Summary

**Fomina K.A., Berov V.I.** *Asymmetry of the thyroid lobes of rats after 60-day exposure to toluene.*

The results of an anatomical and experimental study of the 60-day inhalation effect of toluene at a concentration of 500 mg/m<sup>3</sup> on the structural organization of the thyroid gland of mature white male rats are presented. A statistically significant decrease in the length and an increase in the absolute mass, width, thickness and volume of the thyroid gland were found. The maximum of changes by 14.29% - 16.53% was recorded immediately after the completion of the 60-day toluene seed period (1 day of observation). Over the next two months of readaptation, the linear-weight parameters of the left lobe of the thyroid gland increase more intensively. The structural asymmetry of the lobes increases with the time of readaptation, reaching a maximum on the 60th day of observation and with respect to such a parameter as volume (-12.48 ± 2.08%).

**Keywords:** morphology, thyroid gland, organometric parameters, asymmetry, toluene.

**Рецензент:** д.мед.н., профессор В.Н. Волошин

**ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО  
ВВЕДЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНО-  
КЕРАМИЧЕСКОГО РЕГЕНЕРАТА****И.В. Соловьева***ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет  
имени Святителя Луки»***Введение**

Различные заболевания костей сопровождаются серьезными медицинскими, экономическими и социальными последствиями [16], а во всем мире ежегодно от потери костной ткани страдают более 20 миллионов человек [17]. Восстановление кости после перелома представляет собой сложный процесс, который приводит к костеобразованию посредством последовательных клеточных и молекулярных стадий, регулируемых системными и локальными факторами [11]. Как правило, поврежденная кость восстанавливается до своего исходного состояния, но около 10% переломов нормально не срастаются [14]. В некоторых случаях остеорепарация нарушается после резекций кости по поводу остеосаркомы, остеопороза, остеомалации, остеомиелита, аваскулярного некроза и атрофического несращения [15]. С целью оптимизации заживления крупных костных дефектов в тканевой инженерии используются новые остеокондуктивные и остеоиндуктивные биоматериалы/каркасы, стволовые клетки и факторы роста [18]. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) характеризуются мультипотентностью, устойчивым самообновлением и экспансией, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, в дополнение к секреции молекул, которые могут запускать или поддерживать регенерацию и замещение тканей [13]. В частности, МСК использовались для восстановления поврежденных тканей и органов, включая кости, связки и сердце [1, 18]. Однако костно-пластические хирургические вмешательства сопровождаются сложнейшими гормональными, метаболическими и иммунологическими изменениями в организме [12]. Достаточно подробно описаны в до-

ступной литературе изменения иммунного ответа организма после переломов костей и костно-пластических вмешательств [19], но изменения гормонального фона в этих условиях описаны только на самых ранних этапах после травмы скелета [7]. Изменения морфогенеза эндокринных желез при использовании для лечения повреждений скелета МСК не описаны вообще.

**Цель** исследования – установить изменения гистоморфометрических параметров щитовидной железы у крыс после введения МСК на разных стадиях формирования костного и костно-керамического регенерата большеберцовых костей.

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

Эксперимент был проведен на 294 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 190–225 г, распределенных на 13 групп: 1-я группа - интактные животные (виварный контроль), 2-я группа - крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм на границе проксимального метафиза и диафиза обеих большеберцовых костей [5]. В 3-й группе животным в область повреждения кости имплантировали гидроксилapatитный материал ОК-015. После формирования костного дефекта (4-8-я группы) либо его заполнения ОК-015 (9-13-я группы) животным вводили по  $5 \times 10^6$  МСК в хвостовое венозное сплетение на 3-и, 10-е, 15-е, 24-е и 45-сутки после операции. 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 [8]. Через 7, 15, 30, 60 и 90 суток после нанесения дефекта либо пластики дефекта большеберцовых костей животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Щитовидную железу выделяли, фиксировали в 5% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы на уровне ворот толщиной 4-6 мкм, окрашенные гематоксилином-эозином, исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX 41. Использовали стандартную программу гистоморфометрии [10].

Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований «Master of Morphology» («Свідощтво про реєстрацію авторського права № 9604», авторы; В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004) [6].

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ, использовали t-критерий Стьюдента; статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$  [4].

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

У животных 1-й (контрольной) группы во все сроки наблюдения структура щитовидной железы была органотипической. В толще ткани щитовидной железы наблюдаются фолликулы, стенка которых выстлана типичными тироцитами в основном имеющими кубическую форму, расположенными на базальной мембране в один слой. Их цитоплазма оксифильна и имеет мелкодисперсную зернистость. Ядра тироцитов округлой формы и располагаются ближе к их базальной поверхности. За временной период наблюдения у животных 1-й группы высота тироцитов постепенно возрастала – с  $12,42 \pm 0,17$  мкм до  $14,81 \pm 0,17$  мкм. Площадь ядер тироцитов также с увеличением сроков наблюдения возрастала – с  $45,28 \pm 0,51$  мкм<sup>2</sup> до  $53,47 \pm 0,64$  мкм<sup>2</sup>. При этом площадь эпителия за временной период с 7 по 90 сутки наблюдения увеличивалась с  $4643,31 \pm 56,19$  мкм<sup>2</sup> до  $4750,14 \pm 55,86$  мкм<sup>2</sup>, а площадь коллоида – с  $4371,08 \pm 54,06$  мкм<sup>2</sup> до  $4525,97 \pm 57,89$  мкм<sup>2</sup>. Ядерно-цитоплазматическое отношение в период наблюдения постепенно уменьшалось – с  $0,365 \pm 0,004$  к 7 суткам до  $0,347 \pm 0,006$  к 90 суткам, фолликулярно-коллоидный индекс – с  $1,069 \pm 0,020$  до  $1,057 \pm 0,021$ , а индекс накопления коллоида – с  $2,86 \pm 0,03$  до  $2,60 \pm 0,03$ .

Полученные данные соответствуют сведениям о морфо-функциональном состоянии щитовидной железы интактных животных [2].

После нанесения дефекта большеберцовых костей (2-я группа) высота фолликулярных тироцитов с 7 по 60 сутки была меньше значений 1-й группы на 6,49%, 7,63%, 10,62% и 5,03%, а площадь ядер тироцитов – на 9,14%, 11,69%, 7,82% и 4,94%. Площадь эпителия при этом с 7 по 60 сутки после операции была меньше, чем в 1-й группе на 6,43%, 8,30%, 6,90% и 4,41%, а площадь коллоида – больше на 8,41%, 9,10%, 7,27% и 4,11%. Также с 7 по 60 сутки после операции фолликулярно-коллоидный индекс был меньше значений 1-й группы на 13,93%, 15,92%, 13,44% и 8,01%, а индекс накопления

коллоида – выше на 6,67%, 11,79%, 8,71% и 4,55%. Наконец, ядерно-цитоплазматическое отношение с 7 по 30 сутки после операции отставало от значений 1-й группы на 8,75%, 11,63% и 9,73%.

Таким образом, нанесение дефекта большеберцовых костей микроскопическом уровне сопровождается снижением высоты фолликулярных тироцитов, уменьшением площади их ядер, площади эпителия, фолликулярно-коллоидного и ядерно-цитоплазматического индекса. Площадь коллоида и индекс накопления коллоида при этом увеличиваются. Данные алгоритмы реализуются с 7 по 60 сутки после операции и свидетельствуют о снижении функциональной активности щитовидной железы, что совпадает с данными биохимического исследования крови [9]. Максимальные отклонения исследуемых показателей регистрируются к 15-30 суткам после операции.

После заполнения дефекта большеберцовых костей костнопластическим материалом ОК-015 (3-я группа) к 7 и 15 суткам после операции высота фолликулярных тироцитов была меньше значений 2-й группы на 5,02% и 7,08%, а площадь ядер тироцитов – на 4,12% и 4,35%. При этом площадь эпителия была меньше значений 2-й группы к 7 и 15 суткам после операции на 5,67% и 6,92%, а площадь коллоида превышала их на 6,18% и 5,87%. Также, фолликулярно-коллоидный индекс был меньше значений 2-й группы в те же сроки на 10,90% и 12,00%.

После 15 суток восстановление исследуемых показателей происходило быстрее, чем во 2-й группе. Высота фолликулярных тироцитов и площадь ядер тироцитов к 30 и 60 суткам от проведения вмешательства были уже больше значений 2-й группы на 8,31% и 6,99% и на 6,07% и 6,32%. Площадь коллоида к 30 суткам после операции была меньше значений 2-й группы на 4,32%, а площадь эпителия к 60 суткам – больше на 4,19%. При этом ядерно-цитоплазматическое отношение к 30 суткам после операции было больше значений 2-й группы на 6,11%. Наконец, к 30 и 60 суткам после операции фолликулярно-коллоидный индекс превышал значения 2-й группы на 7,93% и 7,95%, а индекс накопления коллоида был меньше их на 4,03% и 4,14%.

Таким образом, имплантация в дефект большеберцовых костей гидроксилатагитного материала ОК-015 к 7 и 15 суткам после операции сопровождается в сравнении с группой с незаполненным дефектом усилением признаков гипофункции щитовидных желез, а с 30 суток после операции наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей.

Явления снижения морфо-функциональной активности щитовидной железы после нанесения дефектов большеберцовых костей и манифестации гипотрофии щитовидной железы в ранние сроки после костно-пластических операций требуют поиска путей их профилактики и коррекции. С этой целью нами были исследовано внутривенное введение аллогенных МСК костномозгового происхождения. В предшествующих исследованиях нами доказана эффективность данной клеточной терапии для восстановления морфо-функционального состояния надпочечников после нанесения сквозного дефекта большеберцовых костей [8].

В 4-й группе высота фолликулярных тироцитов и площадь эпителия к 30 суткам после операции превышали значения 2-й группы на 5,94% и 4,57%, а площадь ядер тироцитов с 15 по 60 сутки - на 5,21%, 4,28% и 3,72%. Площадь коллоида к 15 и 30 суткам была меньше значений 2-й группы на 3,80% и 4,06%. Также с 15 по 60 сутки после операции фолликулярно-коллоидный индекс был больше значений 2-й группы на 7,24%, 8,98% и 6,30%, а ядерно-цитоплазматическое отношение к 15 и 30 суткам - на 5,57% и 6,03%. Наконец, индекс накопления коллоида к 15 и 30 суткам после операции отставал от значений 2-й группы на 5,74% и 5,57%.

На микроскопических срезах щитовидной железы животных 5-й группы высота фолликулярных тироцитов и площадь их ядер с 15 по 60 сутки после операции превышали значения 2-й группы на 6,13%, 8,31% и 5,30% и на 6,38%, 4,96% и 4,74%. Также, к 15 и 30 суткам после операции площадь эпителия превышала значения 2-й группы на 4,93% и 5,42%, а площадь коллоида была меньше на 4,81% и 5,55%. Наряду с этим с 15 по 30 сутки после операции ядерно-цитоплазматическое соотношение и фолликулярно-коллоидный индекс были больше значений 2-й группы на 9,00%, 8,06% и 5,27% и на 10,56%, 11,47% и 6,83%, а индекс накопления коллоида - меньше на 6,78%, 7,25% и 4,53%.

На микроскопических срезах щитовидной железы после введения МСК на 15-е сутки после операции высота фолликулярных тироцитов и площадь ядер тироцитов к 30 и 60 суткам превышали значения 2-й группы на 6,89% и 4,66% и на 4,09% и 4,18%. Индекс накопления коллоида в те же сроки отставал от значений 2-й группы на 5,05% и 3,87%. При этом к 30 суткам после операции площадь эпителия, ядерно-цитоплазматическое отношение и фолликулярно-коллоидный индекс были больше значений 2-й группы на 4,54%, 6,43% и 10,03%, а площадь

коллоида была меньше их на 4,87%. В 7-й группе к 30 суткам после операции высота фолликулярных тироцитов была больше значений 2-й группы на 5,94%, площадь эпителия – на 4,09%, ядерно-цитоплазматическое отношение – на 6,34%, а фолликулярно-коллоидный индекс – на 7,96%. Индекс накопления коллоида к 30 суткам после операции отставал от показателей 2-й группы на 4,54%. После введения МСК на 45-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей статистически значимые отличия исследуемых гистоморфометрических показателей от значений 2-й группы не наблюдались. Таким образом, введение МСК на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением гистологического строения щитовидной железы. Динамика восстановления зависит от стадии формирования костного регенерата, на которой МСК вводились [3].

При введении МСК на 3-и сутки (стадия воспаления) после повреждения сохраняется двухфазная динамика изменения исследуемых показателей, а при проведении клеточной терапии на 45-е сутки (стадия исхода) признаки восстановления не наблюдаются. Оптимальным является введение МСК на 10-е сутки после операции (стадия формирования клеточной бластемы). Внутривенное введение МСК после заполнения дефектов большеберцовых костей материалом ОК-015 также сопровождалось восстановлением исследуемых гистоморфометрических параметров щитовидной железы.

В 9-й группе, после введения МСК на 3-и сутки после имплантации в дефект большеберцовых костей материала ОК-015 фолликулярно-коллоидный индекс с 7 по 30 сутки после операции был больше значений 3-й группы на 5,73%, 7,98% и 6,94%, а ядерно-цитоплазматическое отношение к 7 и 15 суткам – на 5,46% и 7,61%. Также, площадь фолликулярного эпителия к 15 и 30 суткам после операции превышала значения 3-й группы на 4,08% и 5,43%, а высота фолликулярных тироцитов и площадь их ядер к 15 суткам – на 5,33% и 7,10%. Площадь коллоида и индекс накопления коллоида при этом к 15 суткам после операции были меньше значений 3-й группы на 3,69% и 5,79%.

После введения МСК на 10-е сутки после имплантации материала ОК-015 площадь фолликулярного эпителия и фолликулярно-коллоидный индекс превышали значения 3-й группы к 15 и 30 суткам после операции на 5,22% и 5,60% и на 11,17% и 7,96%. К 15 суткам после операции высота фолликулярных тироцитов была

больше значений 3-й группы на 8,38%, площадь ядер тироцитов – на 10,29%, а ядерно-цитоплазматическое соотношение – на 9,54%. К этому же сроку площадь коллоида и индекс накопления коллоида отставали от значений 3-й группы на 5,51% и 7,44%.

В 11-й группе лишь к 15 суткам после операции площадь эпителия и фолликулярно-коллоидный индекс превышали значения 3-й группы на 4,57% и 5,61%. Во всех остальных случаях отличия границ доверительного интервала не достигали.

На микроскопических срезах щитовидной железы после введения МСК на 24-е и 45-е сутки после имплантации в дефект большеберцовых костей материала ОК-015 статистически значимые отличия исследуемых показателей от показателей 3-й группы не были обнаружены.

Таким образом, введение МСК на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением гистоморфометрических параметров щитовидной железы. Динамика восстановления также зависит от стадии формирования костно-керамического регенерата.

При проведении клеточной терапии на 15-е, 24-е и 45-е сутки (стадии реорганизации тканевых структур, ремоделирования и исхода) признаки восстановления практически отсутствуют. Оптимальным является введение МСК на 10-е сутки после костно-пластической операции (стадия формирования клеточной бластемы).

### **Выводы**

1. Из полученных данных следует, что нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождается снижением морфо-функциональной активности щитовидных желез с 7 по 60 сутки после операции.

2. Имплантация в дефект большеберцовых костей гидроксилатаинового материала ОК-015 в сравнении с группой без имплантации к 7 и 15 суткам после операции сопровождается манифестацией снижения морфо-функциональной активности щитовидной железы, а с 30 суток после операции наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей.

3. Введение МСК на разных стадиях формирования как костного, так и костно-керамического регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением исследуемых морфометрических показателей щитовидной железы. Динамика восстановления морфометрических параметров щитовидной железы зависит от стадии

формирования костного регенерата, на которой вводились МСК.

4. Как при нанесении дефекта большеберцовых костей, так и при пластике костного дефекта материалом ОК-015, оптимальным является введение МСК на 10-е сутки после операции (стадия формирования клеточной бластемы).

#### Литература

1. Зинченко Е.В., Лузин В.И. Оценка влияния введения мезенхимальных стволовых клеток на разных этапах формирования регенерата костной ткани на фоне нанесения дефекта большеберцовых костей на химический состав плечевых костей крыс. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2020;3: 3-10. [Zinchenko EV, Luzin VI. The effects of mesenchymal stem cells at different stages of bone regeneration after tibia fracture modeling on chemical composition of humerus in rats. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2020;3:3-10. (In Russ.)]

2. Зяблицкая Е.Ю., Степанова О.В., Зима Д.В., Макалиш Т.П. Морфологическое исследование щитовидной железы (разнообразие методов и их интерпретация). Geother Nesibe Journal of Medical And Health Sciences. 2022;4(4):6-19. [Zyablitskaya EYu, Stepanova OV, Zima DV, Makalish TP. Morphological examination of the thyroid gland (a variety of methods and their interpretation). Geother Nesibe Journal of Medical And Health Sciences. 2022;4(4):6-19. (In Russ.)]

3. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование. 2006;1:77-84. [Korz NA, Dedukh NV. Reparative bone regeneration: a modern view of the problem. Stages of regeneration. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2006;1:77-84. (In Russ.)]

4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320 с. [Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)]

5. Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А., Скоробогатов А.Н., Лубенец А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. Український медичний альманах. 2005;2(додаток):162. [Luzin VI, Ivchenko DV, Pankratyev AA, Skorobogatov AN, Lubenets AA. Technique for modeling a bone defect in laboratory animals. Ukrainian Medical Almanac. 2005;2(Supplement):162. (In Russ.)]

6. Овчаренко В.В., Маврич В.В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology». Свид про реєстрацію авт. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004. [Ovcharenko VV, Mavrlich VV. Computer program for morphometric studies «Master of Morphology». Certificate of registration of copyright for the invention No. 9604, date of registration 19.03.2004. (In Ukr.)]

7. Свешников А.А., Официрова Н.В. Радиоиммунологический метод в по-

знании гормональной регуляции репаративного костеобразования. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1986;2:67-70. [Sveshnikov AA, Ofitserova NV. Radioimmunological method in the knowledge of hormonal regulation of reparative bone formation. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 1986;2:67-70. (In Russ.)]

8. Соловьева И.В., Оберемок С.Е. Некоторые показатели органометрии надпочечных желез при введении мезенхимальных стволовых клеток в дефект большеберцовых костей на 1-й стадии формирования регенерата. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2020;2:89-93. [Solovieva IV, Oberemok SE. Some parameters of adrenal gland organometry after the introduction of mesenchymal stem cells into the defect of the tibia at the 1st stage of regenerate formation. *V.G. Koveshnikov Morphological almanac*. 2020;2:89-93. (In Russ.)]

9. Соловьева И.В., Панкратьев А.А., Демьяненко Е.В., Бибик В.В., Пащенко Н.А., Оберемок С.Е., Фролов И.Р. Функциональное состояние аденогипофиза, щитовидных и надпочечных желез после введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022; 1 (169): 93-102. [Solov'yoва IV, Pankratiev AA, Demyanenko EV, Bibik VV, Pashchenko NA, Oberemok SE, Frolov IR. The functional state of the adeno-pituitary gland, thyroid and adrenal glands after the introduction of mesenchymal stem cells at different stages of the formation of bone-ceramic regenerate. *Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology*. 2022; 1 (169): 93-102. (In Russ.)]

10. Хмельницкий О.К., Третьякова М.С. Щитовидная железа как объект морфометрического исследования. *Архив патологии*. 1998;4:47-9. [Khmelnitsky OK, Tret'yakova MS. The thyroid gland as an object of morphometric research. *Archive of pathology*. 1998;4:47-9. (In Russ.)]

11. Aroidson K, Abdallah BM, Applegate LA, Baldini N, Cenni E, Gomez-Barrena E, et al. Bone regeneration and stem cells. *J. Cell. Mol. Med.* 2011;15:718-46. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01224.x

12. Ben-Menachem E, Cooper DJ. Hormonal and metabolic response to trauma. *Anaesthesia and intensive care medicine*. 2011;12(9):409-11. doi: 10.1016/j.traic.2011.06.002

13. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J. Cell. Biochem.* 2006;98:1076-84. doi: 10.1002/jcb.20886

14. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11:45-54. doi: 10.1038/nrrheum.2014.164

15. Ferracini R, Martínez Herreros I, Russo A, Casalini T, Rossi F, Perale G. Scaffolds as structural tools for bone-targeted drug delivery. *Pharmaceutics*. 2018;10:E122. doi: 10.3390/pharmaceutics10030122

16. Figliomeni A, Signorini V, Mazzantini M. One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018;36:948-58.

17. Habibovic P. *Strategic directions in osteoinduction and biomimetics*. *Tissue Eng. Part A*. 2017;23:1295–96. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0430

18. Iaquinta M, Mazzoni E, Manfrini M, D'Agostino A, Trevisiol L, Nocini R, et al. *Innovative biomaterials for bone regrowth*. *Int. J. f Mol. Sci*. 2019;20:E618.

19. Osipov B, Emami AJ, Christiansen BA. *Systemic Bone Loss After Fracture*. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab*. 2018;16(4):116–30. doi: 10.1007/s12018-018-9253-0

#### Резюме

**Соловьева И.В.** Гистоморфометрическое исследование щитовидной железы после внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата.

В эксперименте на 294 половозрелых белых крысах самцах установили, что нанесение дефекта большеберцовых костей (ББК) сопровождается тенденцией к снижению морфо-функциональной активности щитовидной железы с 7 по 60 сутки после операции. Имплантация в дефект ББК гидроксилатаинового материала ОК-015 в сравнении с группой без имплантации к 7 и 15 суткам после операции сопровождается манифестацией снижения морфо-функциональной активности щитовидной железы, а с 30 суток после операции наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей. Внутривенное введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на разных стадиях формирования как костного, так и костно-керамического регенерата ББК сопровождается восстановлением исследуемых гистоморфометрических показателей щитовидной железы. Динамика восстановления гистоморфометрических параметров щитовидной железы зависит от стадии формирования костного регенерата, на которой вводились МСК. Как при нанесении дефекта ББК, так и при пластике костного дефекта материалом ОК-015, оптимальным является введение МСК на 10-е сутки после операции (стадия формирования клеточной бластемы).

**Ключевые слова:** щитовидная железа, гистоморфометрия, костный дефект, костная пластика, мезенхимальные стволовые клетки.

#### Summary

**Solov'yova I.V.** *Histomorphometric study of the thyroid gland after intravenous introduction of mesenchymal stem cells at different stages of bone-ceramic regenerate formation*.

In an experiment on 294 mature white male rats was found that damage to the tibia (TB) is accompanied by a decreasing in morpho-functional activity of the thyroid gland from 7<sup>th</sup> to 60<sup>th</sup> days. Implantation of hydroxylapatite material OC-015 into the TB defect compared to the group without implantation by 7<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> days after the operation is accompanied by the manifestation of the phenomena of decrease of morpho-functional activity of the thyroid gland, and from 30<sup>th</sup> days after the operation, a more rapid recovery of the studied parameters is observed. Intravenous administration of mesenchymal stem cells (MSCs) at different stages of formation of both bone and bone-ceramic TB regenerate is accompanied by the restoration of the studied histomorphometric parameters of the thyroid gland. The dynamics of recovery of histomorphometric parameters of the thyroid gland depends on the stage of bone regenerate formation at which MSCs were administered. Both when applying a defect of the TB, and when plasty of a bone defect with OC-015 material, it is optimal to introduce MSCs on the 10<sup>th</sup> day after surgery (the stage of formation of a cellular blastema).

**Key words:** thyroid gland, histomorphometry, bone defect, bone grafting, mesenchymal stem cells.

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

**АКТУАЛЬНЫЕ  
ВОПРОСЫ  
ПЕДАГОГИКИ  
В МЕДИЦИНЕ**



**ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ГИСТОЛОГИИ,  
ЭМБРИОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ В ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» В УСЛОВИЯХ СМЕШАННОЙ  
ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ**

С.А. Кащенко, М.И. Моисеева, А.А. Захаров, С.Н. Семенчук,  
А.С. Кравченко  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Гистология, эмбриология, цитология, как фундаментальная дисциплина, занимает одно из ведущих мест в системе подготовки будущих врачей. Особая значимость дисциплины в формировании у будущего врача основ научного структурно-функционального подхода к анализу жизнедеятельности человека в норме и при патологии, требует постоянного усовершенствования методики ее преподавания. Традиционно получение знаний проводится по двум направлениям: теоретическому и прикладному. Для того, чтобы студенты могли качественно подготовиться к занятию были созданы методические указания по всем разделам дисциплины. Разработаны протоколы практических занятий с основными теоретическими сведениями, описанием гистологических препаратов и электронограмм. Предложена стандартизированная система оценивания знаний и умений студентов, как на занятиях, так и на экзамене. В последнее время, наряду с традиционным проведением практических занятий и лекций, используется дистанционная форма обучения. Для осуществления учебного процесса в дистанционном формате на кафедре созданы мультимедийные презентации лекций и занятий, накоплен банк тестовых заданий для текущего и итогового контроля знаний (около 5000). Создан в цифровом формате банк гистологических препаратов.

Для проведения практических занятий в очном формате, учебные аудитории кафедры оснащены микроскопами, нетбуками, плазменными экранами. Имеется достаточное количество наборов гистологических стекол, которое позволяет обеспечить

каждого студента изучаемыми микропрепаратами, что дает возможность самостоятельной работы по нахождению необходимых структур органов или тканей. В лекционной аудитории имеется мультимедийный проектор, интерактивная доска. Компьютерный класс оснащен 13 компьютерами, что достаточно для одновременного тестирования студентов каждой группы. На кафедре имеется свободная зона интернет.

Для проведения практических занятий и лекций во время дистанционного обучения в университете и на кафедре используются платформы Moodle, Zoom, GoogleMeet, облачные хранилища.

Образовательный процесс – целенаправленный и организованный процесс получения знаний, умений, навыков и компетенций в соответствии с целями и задачами образования, воспитания и развития личности [3].

В условиях, связанных с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19), образовательный процесс в высших медицинских учебных заведениях был реформатирован в принципах и подходах получения знаний. Введение карантинных мероприятий обусловило пересмотр форм и методов проведения практических занятий и лекций. При этом была введена смешанная форма обучения.

Смешанное обучение – это образовательная концепция, в рамках которой студент получает знания и самостоятельно (дистанционно) online, и в очном формате. Такой подход дает возможность обучающимся самостоятельно определять время, место, темп и способ изучения материала [1].

По мнению Е.В. Кармановой, дистанционное обучение представляет собой особую технологию обучения, которая основывается на применении технических информационных и телекоммуникационных средств. Их использование способствует созданию комфортных условий для обучающихся, общению участников образовательного процесса [2]. Это позволяет решить главную задачу – организация непрерывного медицинского образования на основе использования современных информационных и коммуникационных технологий [4].

До пандемии новой коронавирусной инфекции на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии образовательный процесс проходил в традиционной форме. На лекциях изложение нового материала в виде мультимедийной презентации позволяло студентам более наглядно ознакомиться с новой темой. Практические занятия

в очном формате проходили по следующему плану: компьютерное тестирование, теоретический разбор материала занятия, самостоятельная практическая работа студентов.

Тестирование студентов осуществлялось в компьютерном классе, по каждой теме занятия предлагалось 20 тестов. Результаты тестирования отражались в академическом журнале группы и сохранялись на электронном носителе.

Во время разбора теоретического материала использовались мультимедийные презентации, содержащие схемы, рисунки, микрофотографии гистологических препаратов и электронограммы. При этом осуществлялся диалог между студентом и преподавателем, который исправлял, добавлял и комментировал ответы студентов. Обучающиеся в группе могли сами дополнять ответы своих товарищей, что способствовало лучшему усвоению знаний.

На практической части занятия студенты при выполнении заданий самостоятельно работали с микроскопами, изучали микропрепараты, электронограммы и заполняли протоколы. Преподаватель контролировал работу с микроскопом и препаратами, оценивал правильность нахождения изучаемых объектов и корректировал работу студента. Это позволяло закрепить умения и навыки, приобретенные в процессе обучения.

Пандемия коронавируса внесла существенные коррективы в процесс обучения и вынудила участников образовательного процесса искать новые формы коммуникаций. В связи с этим очные занятия на кафедре были перенесены в online – среду.

Сотрудниками кафедры был разработан алгоритм преподавания гистологии, эмбриологии, цитологии для студентов I – II курсов лечебного и педиатрического факультетов и для I курса стоматологического факультета на платформе Moodle.

Алгоритм включает календарно-тематические планы, материалы лекций (презентации), практических занятий (протоколы), а также тесты, СРС, фонд оценочных средств, домашние задания.

Лекции для больших потоков (свыше 50 человек) проходили в дистанционном формате, где студенты самостоятельно знакомились с материалом, представленным в электронной форме в виде слайд-презентации. Для потоков, не превышающих 50 студентов, лекции читались в режиме online – конференции на платформе Zoom, Google Meet.

Практические занятия проводились следующим образом. Студенты тестировались в Moodle и получали оценки за тесты авто-

матически. Теоретический разбор материала осуществлялся в режиме online – конференции на платформе Zoom. При этом возникал диалог между преподавателем и студентом. Студенты академической группы могли слышать ответы друг друга и принимать активное участие в разборе материала. После того как были обсуждены все вопросы темы занятия, преподаватель давал установку на самостоятельную работу и написание протокола. Заполненные протоколы студенты присылали на электронную почту своему преподавателю. Оценки за занятие заносятся в электронный журнал.

В 2020 и 2021 годах консультации и экзамен проводился дистанционно в формате конференции на платформе Zoom.

Все необходимые материалы были размещены на платформе Moodle, гистологические препараты переведены в электронный формат и предлагались студентам для распознавания и описания во время дистанционной итоговой аттестации.

Опыт работы нашей кафедры при смешанной форме образования показал, что при дистанционном обучении обнаруживаются сложности, которые касаются как преподавателей, так и студентов. Прежде всего, студенты не имели возможности работать самостоятельно с микроскопами и гистологическими препаратами, при этом не приобретались необходимые навыки. Они часто испытывали трудности с работой Интернет, поэтому не всегда могли выйти на связь с преподавателем и вовремя прислать на электронную почту свои протоколы. В связи с этим повышалась нагрузка на преподавателя, рабочий день приобретал ненормированный характер, что в большей степени зависело от нестабильной работы интернет-провайдеров.

### **Выводы**

1. Таким образом, использование смешанной формы обучения (очной и дистанционной) показало, что такая модель предоставляет преподавателю реальные возможности в осуществлении образовательной деятельности.

2. У студентов такая форма обучения способствует выработке навыков работы в информационном поле, самостоятельной организации учебной деятельности, которая ориентирована на конечный результат.

### **Литература**

1. Долгова Т.В., Кондакова М.Л., Подгорная Е.Я. Методические рекомендации для тьюторов (педагогов-кураторов), осуществляющих образовательную деятельность с использованием дистанционных образовательных тех-

нологий (для основной школы). [Dolgorova T.V., Kondakova M.L., Podgornaja E. Ja. *Methodological recommendations for tutors (teachers-curators) who carry out educational activities using distance learning technologies (for primary school) (in Russ.)*. URL: [metod.mob-edu.ru](http://metod.mob-edu.ru) (Дата обращения 09.02.2021).

2. Карманова Е.В. Дистанционное образование в условиях компетентностного подхода: монография. Москва: ФЛИНТА, 2017. [Karmanova E.V. *Distance education in the context of a competence-based approach: monograph*. Moskva: FLINTA, 2017 (in Russ.)].

3. Леванов В.М., Перевезенцев Е.А., Гаврилова А.Н. Дистанционное образование в медицинском вузе в период пандемии COVID-19: первый опыт глазами студентов. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2020; 2: 3-9. [Levanov V.M., Perevezencev E.A., Gavrilova A.N. *Distance education at a medical university during the COVID-19 pandemic: the first experience through the eyes of students*. Zhurnal telemeditsiny i elektronnoho zdravoohraneniya. 2020; 2: 3-9 (in Russ.)]. doi.org/10.29188/2542-2413-2020-6-2-3-9

4. Паутова В.В. Профессия «Педагог» и синдром профессионального выгорания. Инновационная наука. 2016; 11-3: 148-151. [Pautova V.V. *The profession of "Teacher" and the syndrome of professional burnout*. Innovatsionnaja nauka. 2016; 11-3: 148-151 (in Russ.)].

#### Резюме

**Кашченко С.А., Моисеева М.И., Захаров А.А., Семенчук С.Н., Кравченко А.С.** Особенности преподавания гистологии, эмбриологии, цитологии в ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки» в условиях смешанной формы обучения.

В публикации приводится опыт преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» в условиях смешанной формы обучения. Описана методика проведения практических занятий, лекций, консультаций и экзаменов, как при традиционной системе, так и в дистанционном формате со студентами лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов. Для проведения практических занятий, текущих и предэкзаменационных консультаций, чтения лекционных курсов, приема итоговых контролей на кафедре активно используются многочисленные платформы: Moodle, Zoom, Google Meet, облачные хранилища.

**Ключевые слова:** гистология, дистанционная форма обучения, методика.

#### Summary

**Kashchenko S.A., Moiseeva M.I., Zakharov A.A., Semenchuk S.N., Kravchenko A.S.** Features of teaching histology, embryology, cytology in the State Institution of the LPR "St. Luke Lugansk State Medical University" in a mixed form of education.

The publication presents the experience of teaching the discipline "Histology, Embryology, Cytology" in a mixed form of education. The methodology for conducting practical classes, lectures, consultations and exams, both in the traditional system and in a remote format with students of medical, pediatric and dentistry faculties is described. Numerous platforms are actively used at the department for conducting practical classes, current and pre-examination consultations, reading lecture courses, taking final controls: Moodle, Zoom, Google Meet, cloud storage.

**Key words:** histology, distance education, methodology.

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

**О НЕКОТОРЫХ ТРУДНОСТЯХ В ОБУЧЕНИИ  
ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ ЛАТИНСКОМУ ЯЗЫКУ**

**М.В. Старикова, Н.Н. Тертычная**  
*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

**Введение**

Латинский язык для студентов-медиков можно и нужно расценивать как своего рода профилирующую дисциплину или, по крайней мере, неотъемлемую часть других профильных дисциплин, составляющих программу обучения на медицинских факультетах. Очевидно, что в этом случае идёт речь уже не об изучении некоего иностранного языка в привычном понимании этого процесса: важно уточнить, что основополагающей задачей становится изучение профессиональной медицинской терминологии.

Подготовка врача на современном уровне требует глубокого усвоения студентами фундаментальных базовых предметов, одним из которых является латинский язык, как неотъемлемая часть медицинской науки. Но иностранным студентам, которые зачастую приезжают к нам с низкой специальной подготовкой, трудно ориентироваться и оперировать латинскими склонениями, родами, падежами из-за их отсутствия в английском языке. В результате 20-30% студентов с крайним трудом осваивают предмет, а некоторые так и не понимают суть изучаемого предмета.

В этой связи преподаватель обязан найти неоспоримые аргументы и мотивационные механизмы, которые бы заставляли молодых людей осваивать этот важный для студента-медика предмет. Важно донести до студентов, что латинский язык – это средство научной медицинской коммуникабельности, средство профессионального общения врачей. Это международный язык медицины, который понимают врачи всего мира, а постоянно обновляющаяся латино-греческая терминология медицины способствует научному общению и обмену между учёными различных стран.

Как известно, в странах с английским и романскими языками врачи пишут по преимуществу латинские интернациональные

термины, пренебрегая только нормой латинской грамматики. Английский язык корнями уходит в латынь (65% английских слов имеют латинское происхождение), поэтому студенты – иностранцы легко усваивают лексический материал. Задача преподавателя в процессе обучения разработать такие методики, чтобы английский язык использовался в роли помощника, а не интерферирующего врага.

**Цель исследования:** рассмотрение трудностей в обучении иностранных студентов латинскому языку, относительно (касающихся) лексики, грамматики и терминологии.

### **Материал и методы исследования**

Изучение латинского языка в медицинском вузе предусматривает изучение лексики, грамматики, ТЭ (терминологии). Одной из актуальных задач развития лингвистических способностей студентов является разработка интенсивных форм обучения. Главной вехой в теоретических и практических исследованиях интенсификации обучения иностранным языкам (латинскому языку, в частности), является так называемый сравнительно-сопоставительный метод. Принцип данного метода состоит в том, что сопоставление родного и иностранного языка в методическом и лингвистическом плане на определенных этапах развития методической и лингвистической мысли учащихся не просто эффективно соотносятся, но стимулируют друг друга. При этом важен тот факт, что родной язык является основанием сознательно-сопоставительного метода обучения. Выбор родного языка в качестве языка-базы при бинарном сопоставлении в учебных целях обусловлен высокой степенью владения им.

Для студентов из Индии и Пакистана английский язык является родным наравне с хинди и урду и владение английским языком является фактором, который преподаватели используют для интенсификации и оптимизации учебного процесса, учитывая тот факт, что в процессе изучения латинского языка неизбежно возникают сложности, связанные с интерферирующим влиянием английского языка.

На первом уроке во время изучения алфавита у студентов уже возникает опасное заблуждение, что они уже всё знают и им не нужно прилагать никаких усилий в овладении новым языком: алфавит более чем знаком! Задача преподавателя – обратить внимание студентов-иностранцев на различие названий некоторых букв в алфавите, а также на различное произношение: a, u, c, i, e, g, h, q, j и др.

Англоговорящие студенты букву Hh [eɪf] произносят, есте-

ственно, как [эйч], хотя в латыни Hh читается как немецкий h или как украинский [г], т.е. фрикативный: homo [гомо] – человек. Гласный Ii в латыни имеет звук [и]:iater [иатэр], тогда как студенты пытаются проговаривать этот гласный как в английском языке в открытом слоге – [ai]. Гласный Uu в латыни в любой позиции произносится как звук [у] русский: urina [урина], jugum [йугум].

Итак, при обучении иностранных студентов латинскому языку, основной задачей первого раздела (фонетики) является выработка у учащихся навыков грамотного чтения.

Основы грамматики даются на I этапе обучения на базе анатомической терминологии. Здесь могут возникнуть трудности, так как в английском языке сохранилось только два падежа существительных: общий (the Common Case) и притяжательный (the Possessive Case) и отношения существительных к другим словам в предложении, которые в латинском языке (как и в русском) передаются посредством падежных окончаний, а именно отношения родительного, дательного и творительного падежей, в английском языке передаются существительным в общем падеже в сочетании с предлогами. Цель преподавателя в этом случае – создать разнообразные упражнения для овладения студентами этим материалом, в особенности, употребление Nom. et Gen. Sing. et Plur. для грамотного перевода медицинских анатомических терминов.

Теперь рассмотрим категорию рода. Категория рода традиционно соотносится с признаками пола или их отсутствием. Эти классы принято называть мужской (*m*), женский (*f*) и средний (*n*) род [1, с. 5–10].

В связи с этим возникает трудность в обучении иностранных студентов латинскому языку. В курсе латинского языка две темы – грамматические признаки имени существительного и имени прилагательного – являются базовым [2]. Почему же иностранным студентам трудно понять категорию рода? Чтобы ответить на этот вопрос, сравним деление существительных на роды в латинском, английском и русском языках.

Английский язык относится к группе германских языков, которые развились на основе латинского языка. Но эта характеристика не облегчает изучение данного языка людям, знающим английский. В английском языке нет деления по родам в привычном для нас понимании. Род не выражается в грамматике, а следовательно, не является согласовательным классом, потому что при наличии всего одной грамматической формы существительного,

обозначающего лиц разного пола или неодушевленные предметы, нет необходимости как-либо изменять согласующееся с ним прилагательное. Например: *her little brother, her little sister, her little room*.

Латинский язык относится к языку с трехродовой системой, и прилагательные необходимо согласовывать с существительными, например:

лат.	англ.
arteria profunda ( <i>f</i> )	deep artery
nervus profundus ( <i>m</i> )	deep nerve
ligamentum profundum ( <i>n</i> )	deep ligament

Еще более сложной и запутанной является для иностранных студентов система склонений в латинском языке, которой не существует в английском языке. Согласно программе студенты должны образовывать множественное число существительных в зависимости от их склонения. И вот здесь схожесть лексикологии и некоторых грамматических аспектов обоих языков помогает англоязычным студентам овладеть совершенно новой для них системой склонения [3].

Множественное число существительных в английском языке образуется путем прибавления окончания *-s* или *-es* к основе слова. Значительная часть английских существительных, заимствованных из латинского языка, образует множественное число по правилам латинской грамматики. Особенно ярко этот процесс прослеживается в медицинской терминологии.

В латинском языке пять склонений. К первому склонению относятся существительные, имеющие окончание *-a* в единственном числе, *-ae* – во множественном. В английской грамматике мы можем найти огромное количество подобных окончаний. Например: *vertebra* (sing.) – *vertebrae* (plur.), *tibia* (sing.) – *tibiae* (plur.).

Ко второму склонению относятся существительные, имеющие окончание *-us* в единственном числе мужского рода, *-um* и *-on* в единственном числе среднего рода. Во множественном числе слова мужского рода заканчиваются на *-i*, а среднего рода на *-a*. Здесь переплетаются категории рода и числа. Помочь студентам разобраться в многообразии окончаний снова помогут примеры английских слов с «латинской грамматикой». Например: *bronchus* (sing.) – *bronchi* (plur.), *sulcus* (sing.) – *sulci* (plur.) Что касается среднего рода, то наиболее яркими примерами схожести явлений грамматики являются следующие существительные: *cilium* (sing.) – *cilia* (plur.), *phenomenon* (sing.) – *phenomena* (plur.) [4].

Студентам нет необходимости заучивать множество окончаний по родам, а достаточно запомнить несколько подобных примеров.

При изучении лексики по анатомической терминологии студенты видят, насколько латынь прочно вошла в английский язык. Так, уже при первом обязательном лексическом минимуме студенты-иностранцы не испытывают затруднений.

Однако узнавание слов общего корня в звучащей речи (при аудировании) происходит не так просто, как при чтении, из-за различий в произношении в английском и латинском языках. Поэтому при формировании механизма узнавания слов общего корня в речи необходимы специальные упражнения, сначала со зрительной опорой, затем без нее. При ознакомлении с новыми лексическими единицами особое влияние необходимо уделять именно произносительной стороне слов общего корня, так как именно в произношении этих слов проявляется наибольшее влияние интерференции первого иностранного языка [5].

Латинский язык	Английский язык	Латинский язык	Английский язык
angulus, i m	angle	tympanum, i n	tympanic
aorta, ae f	aorta	vena, ae f	vein
arcus, us m	arch	vertebra, ae f	vertebra
arteria, ae f	artery	crus, cruris n	crus
cavum, i n	cavity	patella, ae f	patella
concha, ae f	concha	sutura, ae f	suture
cornu, us n	corn	tuba, ae f	tube
crista, ae f	crest	ductus, us m	duct
incisura, ae f	incisure	papilla, ae f	papilla
lamina, ae f	lamina	ligamentum, i n	ligament
linea, ae f	line	lingua, ae f	lingua
meatus, us m	m meatus	musculus, i m	muscle
orbita, ae f	orbit	scapula, ae f	scapula
septum, i n	septum	spina, ae f	spine

### Полученные результаты и их обсуждение

Изучение ботанических наименований в курсе латинского языка представляет овладение новым языковым материалом с большим количеством лексических единиц, которые являются неопределенными понятиями и у студентов, как правило, отсутствует ассоциативное представление об этом предмете. Человек – дитя природы, поэтому все, что окружает его, он называет разными име-

нами в зависимости от традиций, менталитета, морали. Растения называются по-разному даже в пределах одной страны и этимология ботанических наименований всегда интересна и многогранна. Цель преподавателей латинского языка сформировать мотивационные предпосылки осознанного изучения названий растений на латинском языке. При изучении ботанических терминов необходимо начинать с латинских слов, так как, если латинский термин полностью или частично совпадает с корреспондирующим словом английского языка, студенты легко воспринимают и лучше запоминают его.

Латинский язык	Английский язык
Calendula, ae f	calendula
Eucaliptus, i f	eucaliptus
Mentha (ae, f) piperita (us, a, um)	peppermint
Valeriana, ae f	valeriana

Также встречаются совершенно непохожие наименования в латинском и английском языках:

Латинский язык	Английский язык
Convallaria, ae f	lily of the valley
Crataegus, i f	hawthorn
Frangula, ae f	buckthorn

Если при введении новых ботанических наименований у студентов не возникает никаких ассоциативных связей с соответствующими терминами в английском языке, преподавателю не следует загружать студентов синонимами, так как они могут обозначать вообще другие предметы, а направить все усилия на запоминание. Это – главная задача преподавателя латинского языка.

### **Выводы**

Из всего вышесказанного можно сделать выводы, что при сравнительно-сопоставительном методе в процессе изучения латинского языка с опорой на английский язык в качестве родного происходит механика с высоким уровнем аналитической деятельности студентов и легкостью переноса освоенных аналитических операций на новый языковой материал. Такой метод в усвоении латинского языка полностью соответствует требованиям современной лингвистики, а именно – перехода от обучения языку как набору форм и средств к интегральному, сознательному, логически обоснованному усвоению нового языка. Конечно, трудности в формировании

нии артикуляционной базы и произносительных навыков можно устранить, уделяя внимание этой проблеме с первых же уроков, так как она наиболее подвержена интерферирующему влиянию уже сформированных фонетических навыков в первом иностранном языке. Отрицательное влияние английского языка отражается и в области формирования орфографического навыка, это больше касается слов, сходных в английском и латинском языках. Например: написание *e* вместо *i* и др. Существуют большие возможности для положительного переноса и интенсификации процесса обучения латинскому языку на базе английского. Однако, следует отметить важную закономерность, выявленную в процессе практики преподавания латинского языка как второго иностранного. Сопоставительный метод, оставаясь главным принципом обучения второму иностранному языку, на протяжении всего процесса обучения латинскому языку играет разную по значимости роль. С развитием умений и навыков в латинском языке, увеличением объёма усвоенного лексического материала происходит постоянное уменьшение влияния английского языка на латинский язык. Со временем студенты начинают понимать внутренние законы построения системы латинского языка, они начинают «чувствовать» язык. Влияние первого иностранного языка не нивелируется, но уменьшается необходимость в этапах опосредования через английский язык. Например, в области обучения лексике на дальнейших этапах студенты запоминают лексический материал не только по формальному сходству со словами английского языка, сколько по ассоциативным связям, отождествлению с уже известным в латинском языке. Хотя возможен как положительный перенос, так и интерференция, например, из-за несовпадения объёмов значения слова в разных языках. Сопоставительный подход при изучении латинского языка создаёт условия для интенсификации процесса обучения, для достижения лучшей его результативности.

#### *Литература*

1. Кадырова Г.Р., Татаренко Т. Д. *К вопросу об изучении латинской терминологии студентов-иностранцев. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014;8-4:142-145. [Kadyrova G.R., Tatarenko T. D. *About teaching foreign students the Latin terminology. International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2014;8-4: 142-145 (In Russ.)]

2. Генидзе Н.К. *Категории существительного.* СПб.: СПГУЭФ; 2010: p.

89. [Genidze N.K. *Noun catagories* . SPb.: SPGUEF; 2010: p. 89. ISBN 978-5-7310-4726-5 (In Russ.)]

3. Дж. Гаргер. Особенности изучения латинского языка. 2009. [Dzh. Garger Peculiarities of studying the Latin language. 2009. (In Russ.)].

4. Гринева С.В., Сорокина Э.А. О состоянии медицинской терминологии. Язык медицины: международный межвузовский сборник научных трудов в честь юбилея В.Ф. Новодрановой. - Самара, СамГМУ: Изд-во КRYPTEN-Волга, 2015:40-49. [Grineva S.V., Sorokina Ye.A. About the state of the medical terminology. The language of medicine: an international inter-university collection of scientific papers in honor of the anniversary of V.F. Novodranova. - Samara, SamSMU: Publishing house KRYPTEN-Volga, 2015:40-49 (In Russ.)]. ID: 2016-01-231-A-6019

5. Пигалева И.Р. Специфика дистрибутивности терминологического использования общеупотребительного многозначного слова. Ставрополь, 2006:п. 230. [Pigaleva, I.R. Special features of the distributivity of terminological use of a commonly used polysemous word. Stavropol, 2006: p. 230. (In Russ.)].

#### Резюме

**Старикова М.В., Тертычная Н.Н.** О некоторых трудностях в обучении иностранных студентов латинскому языку.

В статье рассматриваются некоторые трудности в обучении иностранных студентов латинскому языку. Поскольку главной задачей при обучении латинскому языку является изучение профессиональной медицинской терминологии, то важно заложить основы при подготовке терминологически грамотного врача, способствовать формированию его профессиональной языковой культуры. Главной вехой в теоретических и практических исследованиях интенсификации обучения латинскому языку является сравнительно-сопоставительный метод, который основан на сопоставлении латинского и английского языков в методическом и лингвистическом плане.

**Ключевые слова:** профессиональная медицинская терминология, сравнительно-сопоставительный метод, лингвистические способности студентов.

#### Summary

**Starikova M.V., Tertychnaya N.N.** About some difficulties in teaching Latin to foreign students.

The article discusses some of the difficulties in teaching Latin to foreign students. Since the main task in teaching Latin is the study of professional medical terminology, it is important to lay the foundations for the preparation of a terminologically competent doctor, to contribute to the formation of his professional language culture. The main milestone in theoretical and practical studies of the intensification of teaching Latin is the comparative method, which is based on the comparison of Latin and English in methodological and linguistic terms.

**Key words:** professional medical terminology, comparative method, students' linguistic abilities.

*Рецензент: к.п.н., доцент О.А. Ширина .*

**«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов.** - Луганск, 2022. - Выпуск 4 (172). - 302 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: +7959-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

доктор мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: +7959-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: [siderman1978@mail.ru](mailto:siderman1978@mail.ru)

Подписано к печати 07.10.2022 г.

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

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 19,4.

Тираж 100 экз. Заказ 178

Цена договорная.