

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 5 (155)**

Луганск  
2019

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

**Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (протокол № 9 от 01.10.2019).**

**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», 2019

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

### **Volume 155, № 5**

**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 № 9 from 01.10.2019).**

**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, 2019

## 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** (Луганск);  
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. (Lugansk);  
prof. **Ya.A. Sotskaya**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **T.P. Tananakina**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

## СОДЕРЖАНИЕ

*Введение*..... 6

### ЭАКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

*Давидчук Г.Н., Сиротченко Т.А., Белецкая Л.М., Плугатаренко Н.А., Семенова М.Ф., Заливная Л.А.* Метаболические нарушения у детей 2-5 лет, больных острой внебольничной пневмонией в зависимости от тяжести течения заболевания..... 8

*Зинченко Е.В.* Микроэлементный состав плечевой кости при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток..... 15

*Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ступакова К.А.* Динамика метаболических параметров крови в условиях продолжительного использования гипокси-гиперокситерапии у больных метаболическим синдромом..... 21

*Рокотьянская В.В., Соцкая Я.А., Саламех К.А.* Показатели системы глутатиона у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с острым тонзиллофарингитом..... 37

### ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

*Волобуева Л.Н., Гаврик С.Ю., Перфильева М.Ю., Салманова О.Н., Бондаренко В.В.* Современные аспекты эпидемиологии и заболеваемости болезнью Лайма на территории Луганской Народной Республики..... 45

*Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Джоджуа Р.А.* Особенности клинического течения гипертонической болезни, ассоциированной с генетическим полиморфизмом..... 51

<i>Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Паниева Н.Ю.</i> Динамика вариабельности артериального давления под влиянием гипоксии-гиперокситерапии у гипертензивных больных стенокардией на фоне гипотиреоза.....	63
<i>Кащенко С.А., Мосин Д.В.</i> Ультрамикроскопические изменения тироцитов лабораторных животных при экспериментальной иммуносупрессии.....	77
<i>Мироненко Т.В., Гончар А.В., Бахтояров П.Д., Воскобойникова Е.В.</i> Клинико-диагностические особенности нейросоматических расстройств у пациентов с миастенией.....	85
<i>Мироненко Т.В., Синявский В.В., Сидоренко А.П.</i> Клинико-нейрофизиологические сопоставления при позднем эпилептическом синдроме у пациентов с последствиями легкой черепно-мозговой травмы.....	92
<i>Перфильева М.Ю., Волобуева Л.Н., Салманова О.Н., Луговскова И.В., Дикая А.А.</i> Особенности течения ветряной оспы у детей и взрослых на современном этапе.....	103
<i>Перфильева М.Ю., Луговскова И.В., Дудка А.Ю., Салманова О.Н., Волобуева Л.Н.</i> Корь – вакциноуправляемая инфекция.....	112
<i>Роенко Г.Н., Филатов Д.А., Гаргат Е.А., Насиковская Л.Н., Чуищев А.Д., Баранова В.В.</i> Место хирургии в диагностике современного туберкулёза органов дыхания.....	116
<i>Сероштан Е.Ю.</i> Функционально - восстановительная коррекция нарушения осанки у детей младшего школьного возраста.....	124
<i>Холина Е.А.</i> Особенности цитокинового профиля крови у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом.....	132

**В В Е Д Е Н И Е**

*Выпуск 5 (155) сборника за 2019 год содержит научные статьи сотрудников ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», ГОУ ЛНР «Луганский национальный аграрный университет» и учреждений здравоохранения Российской Федерации и Донбасса.*

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

*Редколлегия*

**АКТУАЛЬНЫЕ  
ПРОБЛЕМЫ  
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ  
И КЛИНИЧЕСКОЙ  
БИОХИМИИ**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ 2-5 ЛЕТ,  
БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Г.Н. Давидчук, Т.А. Сиротченко, Л.М. Белецкая,  
Н.А. Плугатаренко, М.Ф. Семенова, Л.А. Заливная

ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»  
Луганская Республиканская клиническая детская больница

**Введение**

Истинная распространенность пневмонией среди детского населения неизвестна. Но, согласно экспертной оценке, считают, что заболеваемость пневмонией составляет от 20 до 40 случаев на 1000 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет [1, 2].

Заболеваемость пневмонией в России по данным разных авторов составляет 14-15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн [1, 4]. По данным Федеральной службы по надзору в России на 100 тысяч человек около 350 перенесли пневмонию.

Учитывая такую распространенность заболевания сохраняются высокие показатели осложнений и летальности.

В Российской Федерации от гриппа и пневмонии ежегодно погибает 13,1 на 100 тысяч населения. Причем наивысшая смертность в первые 5 лет жизни (30,4 на 100 тыс. населения) [2, 3].

В последнее время в патогенезе пневмоний немаловажную роль отводят мембранодеструктивным процессам, к числу которых относится перекисное окисление липидов (ПОЛ). Влияние токсического и инфекционного факторов, гипоксии создает условия для ПОЛ в мембранах, активации эндогенных фосфолипаз и угнетения активности ферментов антиокислительной защиты (АОЗ)- каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД) [2,5,6]. Это приводит к накоплению в тканях токсичных продуктов, которые нарушают ультраструктуру и функцию клеточных мембран [5]. Активация ПОЛ инициирует каскад преобразования арахидоновой кислоты, продуктами метаболизма которой являются биологически активные вещества - эйкозаноиды (простаглицин - ПГЦН, тромбоксан - ТхВ2,

простагландины - ПГЕ2 и ПГФ2 $\alpha$ , лейкотриенты), вызывающие отрицательные сосудистые и иммунные нарушения [2]. В связи с тем, что легкие являются одним из центральных органов продукции и инактивации ряда эйкозаноидов, воспалительный очаг в легких становится не только интенсивным источником указанных веществ, но и фактором, нарушающим их природный метаболизм.

**Цель работы:** изучить метаболические показатели детей 2-5 лет, больных острой внебольничной пневмонией в зависимости от тяжести течения.

### **Материал и методы исследования**

Под наблюдением находилось 186 детей 2-5 лет, больных острой сегментарной односторонней внебольничной пневмонией, а также 35 практически здоровых детей. 186 детей находилось на стационарном лечении в ЛРДКБ отделении пульмонологии и ГУ «Луганская детская инфекционная больница» ЛНР отделении ОРВИ с 2015 г. по 2017 г. Госпитализацию детей осуществляли на 2-4-й день болезни. Легкое течение пневмонии было диагностировано у 73 детей, среднетяжелое – у 73, тяжелое – у 40. Работу выполняли с соблюдением всех положений биоэтики. Определение малонового диальдегида (МДА) проводили по Стальной И.Д., Гаришвили Т.Г. (1977); диеновых конъюгатов (ДК) – по Стальной И.Д. (1977). Активность КТ изучали по Королук М.А. и соавт. (1988), активность СОД – спектрофотометрическим методом. Определение ТхВ2, ПЦН, ПГЕ2 и ПГФ2 $\alpha$  в сыворотке крови проводили радиоиммунным методом.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики.

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

Результаты изучения состояния системы ПОЛ/АОЗ у детей, больных пневмонией, представлены в таблице 1.

Концентрация ДК в сыворотке крови детей при поступлении в стационар оказалась в 1,57 раза выше соответствующего показателя в группе здоровых детей; МДА – в 1,71 раза ( $p < 0,001$  в обоих случаях). В периоде реконвалесценции уровень ДК снизился по сравнению с исходным показателем в 1,35 раза, но оставался выше соответствующего показателя здоровых детей. Концентрация МДА в периоде реконвалесценции снизилась в 1,42 раза по сравнению с исходным уровнем, но оставалась выше соответствующего показателя здоровых детей в 1,21 раза.

**Показатели ПОЛ/АОЗ выворотки крови детей 2-5 лет,  
больных пневмонией**

Контингент обследованных детей	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	КТ, мкат/ч л	СОД, МЕ/мг Нб
Здоровые дети (n=35)	46,2±1,7	16,4±0,8	20,7±1,6	2,24±0,12
Общая популяция больных (n= 186/95)	72,58±2,18***	28,1±0,84***	68,89±2,07***	4,76±0,14***
	53,95±1,62**	19,85±0,6***	35,06±1,05***	3,08±0,09***
Легкое течения (n=73/38)	60,6±1,81***	24,44±0,73***	50,05±1,5***	3,43±0,1***
	49,6±2,24	17,74±0,8	31,17±1,4*	2,89±0,14***
Среднетяжелое течение (n=73/36)	72,08±2,16***	27,03±0,81***	61,95±1,86***	4,44±0,13***
	54,47±2,31*	19,76±0,85*	35,54±1,6*	3,13±0,16***
Тяжелое течение (n=40/21)	85,07±2,55***	32,85±0,99***	94,68±2,84***	6,43±0,19***
	57,78±2,56*	22,06±0,9*	38,47±1,73	3,22±0,16***

**Примечания:** в табл. 1-3 в числителе – показатели при поступлении в стационар, в знаменателе – при выписке; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  по соотношению к здоровым детям.

Анализ показателей ПОЛ в зависимости от степени тяжести пневмонии позволил отметить, что с увеличением степени тяжести заболевания активность процессов ПОЛ усиливалась (таблица 1). Так, если у пациентов с легким течением пневмонии содержание ДК и МДА в сыворотке крови в остром периоде превышало показатели здоровых детей в 1,31 и в 1,49 раза, то у пациентов со среднетяжелым течением пневмонии превышение составило 1,56 и 1,65 раза, а у детей с тяжелым течением – 1,84 и 2,0 раза ( $p < 0,05$  во всех случаях). Влияние степени тяжести заболевания на активность процессов ПОЛ сохранялось и в периоде реконвалесценции.

В общей популяции детей активность КТ и СОД в остром периоде заболевания повышалась соответственно, в 3,33 и 22,13 раза ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Напротив, в периоде реконвалесценции имело место снижение активности указанных ферментов против исходного уровня, соответственно, в 1,96 и в 1,55 раза. Вместе с тем, зарегистрированные в периоде реконвалесценции показатели активности КТ и СОД оставались достоверно повышенными против показателей здоровых детей (соответственно, в 1,69 и в 1,38 раза).

Активность КТ и СОД в сыворотке крови детей, больных пневмонией, повышалась по мере увеличения степени тяжести данного заболевания, при этом наибольшие показатели были

зарегистрированы при тяжелом течении пневмонии. В фазу реконвалесценции активность КТ и СОД в сыворотке крови детей снижалась пропорционально степени тяжести заболевания.

Наряду с интенсификацией процессов ПОЛ и снижением активности ферментов системы АОЗ, у детей с пневмонией наблюдали существенные сдвиги в системе эйкозаноидов (таблица 2-3).

Таблица 2

**Показатели системы простаглицлин/ тромбоксан у детей, больных пневмонией**

Контингент детей	ПЦН, нг/мл	ТхВ2, нг/мл	ПЦН/ТхВ2, у.е.
Здоровые дети (n=35)	0,75±0,038	0,43±0,022	1,7±0,086
Общая популяция больных (n= 186/95)	$\frac{1,63±0,049^{***}}{1,013±0,03^{***}}$	$\frac{1,655±0,05^{***}}{0,511±0,15^*}$	$\frac{1,041±0,031^{***}}{1,981±0,059}$
Легкое течение (n=73/38)	$\frac{1,155±0,035^{***}}{0,946±0,047}$	$\frac{0,915±0,027^{***}}{0,486±0,024}$	$\frac{1,262±0,038^{***}}{1,946±0,097}$
Среднетяжелое течение (n=73/36)	$\frac{1,678±0,05^{***}}{1,018±0,051^*}$	$\frac{1,706±0,051^{***}}{0,516±0,026^*}$	$\frac{0,983±0,029^{***}}{1,973±0,099}$
Тяжелое течение (n=40/21)	$\frac{2,059±0,06^{***}}{1,075±0,054^*}$	$\frac{2,344±0,07^{***}}{0,531±0,027^*}$	$\frac{0,878±0,035^{**}}{2,024±0,101^*}$

Таблица 3

**Показатели системы простагландинов у детей, больных пневмонией**

Контингент детей	ПГЕ 2, нг/мл	ПГФ2α, нг/мл	ПГЕ2/ПГФ2α, у.е.
Здоровые дети (n=35)	1,06±0,05	0,5±0,025	1,95±0,096
Общая популяция больных (n=186/95)	$\frac{4,053±0,121^{***}}{1,254±0,037^{**}}$	$\frac{1,446±0,043^{***}}{0,59±0,018^*}$	$\frac{2,705±0,081^{***}}{2,123±0,064}$
Легкое течение (n=73/38)	$\frac{2,224±0,067^{**}}{1,121±0,056}$	$\frac{1,159±0,035^{***}}{0,531±0,027}$	$\frac{1,919±0,058}{2,111±0,106}$
Среднетяжелое течение (n=73/36)	$\frac{4,026±0,12}{1,225±0,062^*}$	$\frac{1,4±0,042^{***}}{0,583±0,029^*}$	$\frac{2,875±0,086^{***}}{2,101±0,105}$
Тяжелое течение (n=40/21)	$\frac{5,911±0,178}{1,417±0,072^*}$	$\frac{1,779±0,053^{***}}{0,657±0,033^*}$	$\frac{3,323±0,1^{***}}{2,157±0,108}$

При поступлении в стационар в общей популяции детей, больных пневмонией, наблюдали существенное увеличение в сыворотке крови концентраций ПЦН, ТхВ2, ПГЕ2 и ПГФ2α, а также дисбаланс в их системах с преобладанием ТхВ2 и ПГЕ2. Так, в остром периоде пневмонии содержание ПЦН в сыворотке крови

детей оказалось выше аналогичного показателя у здоровых детей в 2,17 раза, ТхВ2 – в 3,85 раза, в связи с чем коэффициент ПЦН/ТхВ2 снизился в 1,63 раза. В остром периоде пневмонии уровень ПГЕ2 в сыворотке крови детей превысил показатель здоровых детей в 3,82 раза, а уровень ПГФ2α – в 2,89 раза ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Указанные изменения приводили к увеличению значения коэффициента ПГЕ2/ПГФ2α в 1,39 раза ( $p < 0,001$ ). В фазе реконвалесценции нарушения в системе эйкозаноидов уменьшались, однако полной их нормализации не происходило. Так, при выписке из стационара содержание ПЦН в сыворотке крови было в 1,61 раза ниже его исходного уровня, но оставалось в 1,35 раза повышенным по сравнению с показателем здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Содержание ТхВ2 было ниже исходного уровня в 3,24 раза, но оставалось в 1,19 раза ( $p < 0,05$ ) повышенным по сравнению с показателем здоровых детей. Указанные изменения концентраций ПЦН и ТхВ2 сопровождалось увеличением значения коэффициента ПЦН/ТхВ2 (в 1,16 раза,  $p > 0,05$ ). В системе ПГЕ2/ПГФ2α концентрация ПГЕ2 в сыворотке крови реконвалесцентоv (общая популяция) была в 3,23 раза ниже исходного уровня, но оставалась в 1,18 раза ( $p > 0,01$ ) выше аналогичного показателя у здоровых детей. Аналогичные изменения содержания ПГФ2α составили 2,45 и 1,18 раза ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Значение коэффициента ПГЕ2/ПГФ2α от показателя у здоровых детей достоверно не отличалось.

Выявлена также зависимость интенсивности продукции эйкозаноидов от степени тяжести заболевания. Как оказалось, увеличение в сыворотке крови ПЦН в остром периоде при легком течении пневмонии составило 1,54 раза, при среднетяжелом течении – 2,24 раза. При тяжелом – 2,75 раза ( $p < 0,001$  во всех случаях). Аналогичные изменения содержания ТхВ2 составили 2,13, 3,97 и 5,45 раза. Преобладание продукции ТхВ2 над продукцией ПЦН сопровождалось увеличением значения коэффициента ПЦН/ТхВ2.

В остром периоде легкого течения пневмонии увеличение концентрации ПГЕ2 против показателя здоровых детей составило 2,1 раза, при среднетяжелом течении – 3,8 раза, при тяжелом течении – 5,58 раза ( $p < 0,001$  во всех случаях). В то же время, уровень ПГФ2α в остром периоде легкого течения пневмонии превысил соответствующий показатель здоровых детей в 2,32 раза, при среднетяжелом течении – в 3,56 раза ( $p < 0,001$  во всех случаях). Указанные

изменения уровней ПГЕ 2 И ПГФ2α сопровождались увеличением коэффициента ПГЕ2/ПГФ2α, который при легком течении пневмонии находился в границах значений показателя здоровых детей, а при среднетяжелом и тяжелом течении пневмонии - превышал его, соответственно, в 1,47 и в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). В фазе реконвалесценции остаточные изменения уровней эйкозаноидов были наиболее выражены у детей после тяжелого течения пневмонии. Полную нормализацию уровней изучаемых эйкозаноидов наблюдали только у реконвалесцентов после легкого течения заболевания. Так, при выписке из стационара уровень ПЦН у детей после тяжелого течения пневмонии оставался выше показателя здоровых детей в 1,43 раза, уровень ТхВ2 - выше в 1,23 раза, ПГЕ2 - в 1,34 раза, ПГФ2α - в 1,31 раза ( $p < 0,05$  во всех случаях сравнения). В тоже время, остаточное увеличение ПЦН у детей после среднетяжелого течения пневмонии составило 1,36 раза, ТхВ2 - 1,2 раза, ПГЕ2 и ПГФ2α - соответственно, 1,16 и 1,17 раза ( $p < 0,05$  во всех случаях).

### **Выводы**

1. Таким образом, у детей 2-5 лет, больных острой внебольничной пневмонией имеет место увеличение в сыворотке крови концентраций продуктов ПОЛ, активности ферментов системы АОЗ, концентраций ПЦН, ТхВ2, ПГЕ2 и ПГФ2α, а также нарушение баланса в системах ПЦН/ТхВ2 и ПГЕ2/ ПГФ2α.

2. Метаболические нарушения были наибольшими в остром периоде пневмонии, снижались в фазе реконвалесценции и прямо коррелировали со степенью тяжести заболевания.

### **Литература**

1. Волосовець О.П. До питання розробки протоколу антимікробного лікування пневмоній у дитячому віці / О.П.Волосовець, С.П. Кривопустов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2012. - №2. - С. 24-25с.
2. Aderem A. Mechanisms of phagocytosis in macrophages // *Ann. Rev. of Immunology*. - 2003. - №17. - P. 593-623.
3. Давидчук Г.М. Роль мікробного фактора у порушенні функцій та метаболізму лейкоцитів: автореф. дис. д.мед.н. / Г.М. Давидчук. - Луганськ, 2012. - 27 с.
4. Couturier C, Jahns G, Kazatchkie M.D. Membrane molecules which trigger phagocytosis by lipopolysaccharid simulated human monocytes // *European Journal of Immunology*. 2002- № 22. - . 1461- 1462
5. Особенности биохимических изменений в клетках и плазме крови у

детей с ОРВИ и бактериальными пневмониями / В.В. Иванова, Л.В. Говорова, О.В. Тихомирова [и др.] // Педиатрия. - 2004. - №5. - С. 38-43.

6. Перекисное окисление липидов и система антиперекисной защиты у детей, больных острой очаговой пневмонией / С.Ю. Козина, И.А. Гайдаш, Г.Н. Давидчук [и др.] // *Материалы Межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии»*. - С.Петербург, 2007. - С. 13.

#### Резюме

**Давидчук Г.Н., Сиротченко Т.А., Плутаренко Н.А., Белецкая Л.М., Семенова М.Ф., Заливная Л.А.** *Метаболические нарушения у детей 2-5 лет, больных острой внебольничной пневмонией в зависимости от тяжести течения заболевания.*

В статье приведены результаты изучения параметров, характеризующих состояние перекисного окисления липидов, активность антиоксидантной защиты и эйкозаноидных систем у детей, больных острой внебольничной пневмонией.

**Ключевые слова:** метаболические показатели, дети, пневмония.

#### Summary

**Davidchuk G.N., Sirotschenko T.A, Plugatarenko N.A, Beletskaya L.M., Semenova M.F., Zalivnaya L.A.** *Metabolic disorders in 2-5 years old children ill with acute community-acquired pneumonia.*

In the article the results of study of parameters that characterize state of lipid peroxidation, activity of antioxidant defense and eicosanoid systems in children ill with acute community- acquired pneumonia.

**Key words:** metabolic parameters, children, pneumonia.

**Рецензент: д.мед.н., проф. Б.А. Базкаравайный**

**МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ  
ПРИ НАНЕСЕНИИ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ  
КОСТЕЙ И ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ АЛЛОГЕННЫХ  
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК****Е.В. Зинченко***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Костная ткань имеет ряд морфологических, физиологических и биохимических особенностей. С биохимической точки зрения данная ткань имеет характерные отличия, заключающиеся в ее метаболической роли, что особенно затрагивает обмен неорганических веществ [13]. Недостаточно изучена ее роль в поддержании баланса микроэлементов, которые также связаны с гомеостазом. При травмах кости и дальнейшем процессе ее регенерации происходят не только морфологические, но и химические изменения, что описано в литературе [14] и наших предшествующих исследованиях [2,4]. Для поддержки процесса репаративного остеогенеза могут использоваться не только традиционные методы лечения переломов, но и новые биомедицинские технологии [8]. Одним из наиболее актуальных методов является использование мезенхимальных стволовых клеток [9-11]. Данные стволовые клетки, помимо высокой пролиферативной активности и способности дифференцироваться в клетки костной ткани, синтезируют биологически активные вещества, изменяющие метаболические процессы и, таким образом, улучшающие процесс регенерации [15]. Потому изучение изменения микроэлементного состава кости при использовании клеточной терапии может иметь определенную клиническую ценность для оценки ее эффективности. Кроме того, определенный интерес вызывает химический состав костной ткани на определенных этапах остеогенеза, так как большинство исследований делают упор на ранний этап формирования регенерата [12,16].

**Цель исследования:** изучить в ходе эксперимента влияние на микроэлементный состав костей скелета поэтапного внутривенно-

го введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, в зависимости от стадии формирования регенерата костной ткани, при проведении хирургического вмешательства по нанесению дефекта большеберцовых костей.

### **Материал и методы исследования**

Исследование проводилось на 162 половозрелых самцах белых крыс массой 190 – 225 грамм, животные содержались на стандартных условиях вивария, в соответствии с правилами установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [7], а также с требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 г. №708-н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по вопросам биоэтики ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» (протокол № 1 от 25.03.2019 г.). Животные были разделены на группы (группу А - составили контрольные животные, группу В - крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей, группу С -животные, которым на третьи сутки после нанесения костного дефекта внутривенно вводили по  $5 \times 10^6$  аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, в группах D, E, F, G крысам после нанесения костного дефекта внутривенно вводили по  $5 \times 10^6$  аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на десятые, пятнадцатые, двадцать четвертые и сорок пятые сутки. Клетки костного мозга получали из полостей большеберцовых и бедренных костей половозрелых крыс после их декапитации под эфирным наркозом, клетки помещали в питательную среду «Игла-МЕМ» («Биолот», Россия) с L-глутамином, 10% сывороткой эмбрионов коров и антибиотиками, культивировали 14 суток при температуре 37°, в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора со сменной среды 1 раз в семь дней. Культуру фенотипировали непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью специфических маркеров к мезенхимальным стволовым клеткам. Через семь, пятнадцать, тридцать, шестьдесят и девяносто суток после нанесения дефекта животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом и выделяли плечевые кости, которые освобождали от мягких тканей и озоляли в муфельной печи при температуре 450-500°С в течение 12 часов [5]. Полученную золу растирали в фарфоровой ступке и хранили в герметичных микропробирках. Для химичес-

кого исследования 10 мг золы плечевых костей растворяли в 2 мл 0,1 N химически чистой соляной кислоты, доводили до 25 мл бидистиллированной водой. В полученном растворе определяли содержание меди, железа, цинка и марганца на атомно-абсорбционном фотометре типа "Сатурн"-2 в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени [1,6]. Все проведенные вычисления и параметры приведены в соответствии с международной системой единиц, полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [3].

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

У контрольных животных содержание меди в плечевой кости увеличивалось с 7 по 90 сутки эксперимента с  $3,33 \pm 0,05$  по  $3,49 \pm 0,06$ , цинка - с  $2,65 \pm 0,04$  по  $2,77 \pm 0,05$ . Содержание марганца в свою очередь уменьшалось с  $0,76 \pm 0,02$  по  $0,75 \pm 0,02$ , а железа практически не изменялось - с  $0,98 \pm 0,02$  по  $0,98 \pm 0,03$ . Нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождалось дисбалансом микроэлементного состава плечевых костей в период преимущественно с 7 по 60 сутки с максимальными проявлениями на 30 сутки после операции. Так, в группе В по сравнению с группой контроля наблюдалось снижение содержания меди во все сроки наблюдения и было меньше на 6,25%, 7,44%, 9,93%, 12,06% и 6,26%. В свою очередь содержание марганца снижалось с 7 по 30 сутки на 8,33%, 10,17%, 8,77%, а цинка лишь на 30 сутки на 7,16%.

В группе С достоверные отличия от значений группы контроля наблюдались с 7 по 15 сутки. Так, содержание меди и марганца было меньше только на 7 сутки на 8,15% и 12,50%. При сравнении значений группы С со значениями группы В наблюдалось увеличение содержания меди с 30 по 90 сутки на 7,06%, 8,98% и 6,48%, а содержание цинка превышало группу сравнения только на 30 сутки на 6,33%.

В группе D достоверных отличий от группы А не наблюдалось. В тоже время сравнение полученных результатов с показателями группы В показало, что содержание меди росло с 15 по 90 сутки соответственно на 5,90%, 9,50%, 10,34% и на 8,31%, содержание цинка достоверно превышало значения группы сравнения на 15 и 30 сутки на 5,44% и 8,25%, а марганца лишь на 60 сутки на 10,34%.

При сравнении данных, полученных в группе Е с группой В было обнаружено что содержание меди возрастало в период с 30 по 90 сутки эксперимента на 8,96%, 10,61%, 7,14%. В свою очередь со-

держание цинка было достоверно больше значений группы В только лишь на 30 сутки на 8,44%.

Во время анализа результатов, полученных в группе F и сравнении их с контрольной группой, было выявлено что только на 30 сутки содержание меди было достоверно меньше на 4,79%. Сравнение полученных результатов со значениями группы В (нанесение дефекта большеберцовых костей, без введения мезенхимальных стволовых клеток) показало, что содержание меди было больше на 60 сутки эксперимента на 7,94%.

Сравнение показателей группы G с результатами группы А показало, что отличалась на 60 сутки лишь концентрация меди, которая была меньше 8,23%. Достоверных отличий от группы В не наблюдалось.

### **Выводы**

1. Нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождается дисбалансом микроэлементного состава костей скелета, удаленных от места повреждения, в период преимущественно с 7 по 60 сутки, с максимальными проявлениями на 30 сутки после операции.

2. Введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток сопровождается двухфазной динамикой изменения минерального состава удаленных от области повреждения костей: манифестация дисбаланса микроэлементного состава до 15 суток после операции и ускоренное его восстановление в период с 15 по 90 сутки, которое наиболее было выражено при введении мезенхимальных стволовых клеток на ранних этапах формирования регенерата, что может быть связано с секрецией стволовыми клетками биологически активных веществ, стимулирующими процессы пролиферации, а также их непосредственным участием в регенерации поврежденной кости.

### **Литература**

1. Брицке, Э.М. Атомно-абсорбционный спектральный анализ / Э.М. Брицке. – М.: Химия. 1982. – 244 с.
2. Особенности химического состава регенерата, формирующегося при пластике костных дефектов материалами на основе гидроксиапатита с различным содержанием марганца / В.К. Ивченко, В.И. Лузин, Д.В. Ивченко, [и др.] // «Новое в травматологии и ортопедии». Материалы Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 50-летию НИИ травматологии и ортопедии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. – Донецк, 2006. – С. 25-26.

3. Лапач, С.Н. *Статистические методы в медико- биологических исследованиях с использованием Excel* / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
4. *Минеральная насыщенность различных отделов скелета при имплантации в большеберцовую кость «Остеопатита керамического – 015»* / В.И. Лузин, И.Г. Новоскольцева, В.В. Стрий, [и др.] // *Український морфологічний альманах*. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 114-115.
5. Новиков, Ю.В. *Применение спектрографии для определения минерального состава костной ткани при гигиенических исследованиях* / Ю.В. Новиков, А.В. Аксюк, А.М. Ленточников // *Гигиена и санитария*. – 1969. – №6. – С.72-76.
6. Полуэктов, Н.С. *Методы анализа по фотометрии пламени* / Н.С. Полуэктов. – М.: Химия, 1967. – 307 с.
7. *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.
8. Healy, K.E. *Bone tissue engineering* / K.E. Healy, R.E. Guldberg // *J. Musculoskelet Neuronal Interact*. – 2007. – Vol. 7. – P. 328.
9. *Stem cell therapy for the treatment of hip osteonecrosis: a 30-year review of progress* / P. Hernigou, M. Trousselier, F. Roubineau, [et al.] // *Clin. Orthop. Surg*. – 2016. – Vol. 8 (1). – P. 1–8.
10. *Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art* / P. Hernigou, C.H. Flouzat-Lachaniette, J. Delambre, [et al.] // *Bone*. – 2015. – Vol. 70. – P. 102–109.
11. *Tissue-engineered approach for the treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: transplantation of autologous mesenchymal stem cells cultured with beta-tricalcium phosphate ceramics and free vascularized fibula* / K. Kawate, H. Yajima, H. Ohgushi, [et al.] // *Artif. Organs*. – 2006. – Vol. 30 (12). – P. 960–962.
12. *Efficacy of autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of femoral head: a prospective, double-blinded, randomized, controlled study* / Y. Ma, T. Wang, J. Liao, [et al.] // *Stem Cell Res. Ther*. – 2014. – Vol. 5 (5). – P. 115.
13. Marolt, D. *Bone tissue engineering with human stem cells* / D. Marolt, M. Knezevic, G.V. Novakovic // *Stem Cell Res. Ther*. – 2010. – Vol. 1. – P. 1-10.
14. Marsell, R. *The biology of fracture healing* / R. Marsell, T.A. Einhorn // *Injury*. – 2011. – Vol. 42 (6). – P. 551–555.
15. *M. Noelle Knight Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration* / M. Noelle Knight, K.D. Hankenson // *Advances Wound Care*. – 2013. – Vol. 2 (6). – P. 306–316.

16. *Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study / R.K. Sen, S.K. Tripathy, S. Aggarwal, [et al.] // J. Arthroplasty. - 2012. - Vol. 27 (5). - P. 679–686.*

### Резюме

**Зинченко Е.В.** Микроэлементный состав плечевой кости при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток.

В эксперименте на 162 половозрелых самцах белых крыс выявлены основные закономерности динамики содержания остеотропных микроэлементов в плечевой кости при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных этапах формирования регенерата костной ткани. А также установлено, что нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождается дисбалансом микроэлементного состава удаленных от места повреждения костей скелета, а введение мезенхимальных стволовых клеток приводит к ускорению его восстановления.

**Ключевые слова:** дефект, кость, микроэлементный состав, регенерация, аллогенные мезенхимальные стволовые клетки.

### Summary

**Zinchenko E.V.** *Microelemental composition of the humerus in rats after formation of a defect of the tibia and intravenous injection of allogenic mesenchymal stem cells/*

In experiment on 162 white rats the basic patterns of dynamics of the content of microelements in humeral bone after formation of a defect in the tibia and intravenous injection of allogenic mesenchymal stem cells at different stages of bone tissue regeneration. Also, it was found that the fracture of the tibia leads to imbalance of microelemental composition of the skeletal bones distant to damage area. Administration of the mesenchymal stem cells accelerates its recovery.

**Key words:** defect, bone, microelemental composition, regeneration, allogenic mesenchymal stem cells.

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

## **ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.А. Ступакова**

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

### **Введение**

МС в среднем встречается у 26% взрослого населения планеты [12, 20]. В США метаболический синдром (МС) выявляют у примерно 40-50 млн людей, причем у лиц старше 60 лет распространенность превышает 50% [16]. В Российской Федерации до 40% населения имеют как минимум два компонента МС, 10,7% – 3 и более его составляющих [1, 8, 14]. Высока его распространенность среди больных ожирением – до 49%; среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – до 50%; при сахарном диабете (СД) – до 80% и более [2]. Наиболее частые исходы МС – ИБС и СД 2 типа – играют ведущую роль в структуре смертности населения [3, 6, 13, 16]. Медикаментозное лечение может включать коррекцию каждого фактора риска в отдельности, например, комбинацию гиполипидемических препаратов, антигипертензивных препаратов и глюкозонормализующей терапии [9]. К сожалению, по мере прогрессирования МС только один медикаментозный препарат часто уже не обеспечивает эффективного комплексного контроля соответствующего фактора риска, поэтому требуется несколько лекарственных препаратов [4]. Проблема усложняется, когда для контроля нескольких факторов риска требуется множество медикаментозных препаратов, усугубляя, с одной стороны проблему полипрагмазии, а, с другой низкую приверженность к лечению таких пациентов [5]. В связи с этим, продолжаются активные поиски новых направлений коррекции метаболических нарушений. Гипоксии-гиперокситерапия (ГГТ) является одним из совершенно новых немедикаментозных направлений, которое можно использовать для коррекции липидных и не липидных метаболических нарушений в условиях комбинированного медикаментозного лечения.

**Цель** настоящего исследования заключалась в анализе влияния 20-ти дневных сеансов ГТ как компонента комплексной лечебной программы на состояние метаболических параметров у больных МС.

### **Материал и методы исследования**

В исследование включено 70 больных МС. В работе использовали диагностические критерии нарушений углеводного обмена и сахарного диабета (ВОЗ, 1999-2006). Основным критерием МС был центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительными критериями служили: уровень артериального давления (АД)  $>140$  и 90 мм рт.ст. или лечение артериальной гипертензии (АГ) [15] лекарственными препаратами, повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ( $<1,0$  ммоль/л у мужчин;  $<1,2$  ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $> 3,0$  ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л, нарушенная гликемия натощак - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч составляет менее 7,8 ммоль/л, комбинированное нарушение углеводного обмена. Достоверным МС считали наличие 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [14].

Критерии включения: полный/неполный МС, возраст от 18 до 60 лет; лица европеоидной расы; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: тяжелая неконтролируемая АГ; митральная регургитация более II степени; трикуспидальной регургитации более II степени; аортальная регургитация более II степени, аортальный стеноз с трансаортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст.; аортальная недостаточность более I степени; кардиомиопатии; наличие диагностированной ИБС, перенесенных инфарктов миокарда, нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности; острое нарушение мозгового кровообращения; онкологические заболевания и болезни крови; клинически манифестные заболевания щитовидной железы; наличие тяжелых нарушений функции почек в анамнезе, сопровождающихся снижением скорости клубочковой

фильтрации ниже 60 мл/мин (рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ); наличие нарушений функции печени в анамнезе, сопровождавшихся повышением уровня печеночных ферментов, общего билирубина более чем в 3 раза выше верхней границы нормы; хронического алкоголизма, психических расстройств; беременность и период лактации.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в две однотипные группы наблюдения (по 35 человек в каждой). В 1-ю из них вошли лица, которые получали только медикаментозное лечение (ангигипертензивные средства – ингибитор АПФ/сартан, бета-адреноблокатор, и/или антагонист медленных кальциевых каналов, бигуанид и/или метформин, либо ингибитор глюкозидазы - акарбоза, ингибитор ГМГ-Ко редуктазы в среднесуточных дозах 20-40 мг по аторвастатину, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), а во 2-ю аналогичное медикаментозное лечение с сеансами ГТТ (гипоксии-гипероксигатор «Тибет-4», «Newlife», Россия). Перед началом курса ГТТ определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом (SaO<sub>2</sub>). Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха [11]. На нос одевали зажим. Время задержки регистрировали по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный); свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие значения ПР свидетельствуют о негативной реакции сер-

дечно-сосудистой системы на гипоксию. Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O<sub>2</sub> (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча - «хорошо», тренировки начинаются с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

Группы больных были статистически однородными по возрасту ( $t=3,4$ ,  $p=0,09$ ), полу ( $\chi^2=0,6$ ,  $p=0,42$ ), длительности и количеству компонентов МС ( $t=3,0$ ,  $p=0,14$  и  $t=0,5$ ,  $p=0,64$  соответственно). Группы пациентов статистически не различались от группы здоровых людей по возрасту ( $\chi^2=0,9$ ,  $p=0,35$ ) и полу ( $\chi^2=2,8$ ,  $p=0,13$ ).

Наблюдение было поделено на этапы. На этапе I определяли исходные значения метаболических параметров, на этапе II - через 20 дней после старта исследования, на этапе III - отдаленные результаты через год. В течение годовичного периода наблюдения 20-ти дневные сеансы ГТТ повторяли ежеквартально (4 курса в год).

Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Измерение роста производили с помощью ростомера с точностью до 0,5 см; массу тела измеряли на электронных весах BOSCH (Германия) с точностью до 0,1 кг.

Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле: ИМТ = масса тела, (кг) / рост, (м<sup>2</sup>). При ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> ставили диагноз ожирения: ИМТ от 30 до 39,9 - I-II степень ожирения; ИМТ от 40 и выше - III и более степень ожирения [20].

Для измерения объема талии использовалась сантиметровая лента, шкала которой представлена от 0 до 180 см, с шагом минимального деления 0,5 см. Объем талии измеряли в положении стоя, на больных было только нижнее белье. Точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер (она необязательно должна находиться на уровне пупка). Мерную ленту держали горизонталь-

но. Объем бедер измеряли в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку. Абдоминальный тип ожирения косвенно определялся при значениях индекса объема талии/объема бедер больше 0,9.

АД измеряли по методу Короткова с соблюдением соответствующих рекомендаций ВНОК (2010). Перед измерением давления пациент отдыхал на протяжении 5 минут. Во время измерения пациент сидел на стуле, рука лежала на подлокотнике (уровень сердца). Измерение проводилось, ртутным манометром с точностью до 2 мм рт. ст., двукратно с 5-минутным интервалом, в положении сидя. Систолическое давление фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое АД – при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа использовали среднюю величину из двух измерений [7].

В 8 часов утра, после 12-ти часового голодания, проводили забор крови из поверхностных вен локтевой ямки, в объеме 10 мл, с использованием одноразовых стерильных инъекционных игл. Для получения сыворотки венозную кровь собирали в чистые сухие пробирки, с последующим центрифугированием при частоте 3000 оборотов в минуту - 10 минут. Полученную сыворотку крови использовали для определения глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности.

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности рассчитывали по формуле: ХС ЛПНП = ОХС - (ТГ/2,2 - ХС ЛПВП), (данная формула применима, при концентрации ТГ не более 4,4 ммоль/л). Далее проводили расчет ХС ЛПОНП по формуле Фридвальда: ХС ЛПОНП = ОХС - ХС ЛПНП - ХС ЛПВП.

Наличие инсулинорезистентности определяли с помощью малой модели гомеостаза, определением параметра НОМА-IR (The Homeostasis Model Assesment, усл. ед.), вычисляемого по формуле: уровень гликемии натощак (ммоль/л) x уровень инсулина натощак (мкЕд/мл) / 22,5. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у обследуемых пациентов.

Определение гликозилированного гемоглобина производили методом аффинной хроматографии на фотометре КФК 3 (Россия).

Референтные величины HbA1c 3,5-7,0 ммоль фруктозы/г Hb.

Определение уровня инсулина сыворотки крови производили на спектрофотометре Multiskan EX LP-35 (Финляндия), с использованием отмывателя Washer Sanofi Diagnostic Paster (Франция) с помощью наборов Insulin ELISA-2935 на 96 лунок (Германия) по общепринятой методике. Референтный интервал инсулина сыворотки крови здорового человека по инструкции, приложенной к набору, составляет 5-25 мкЕд/мл. С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевого кислоты крови в реакции с фосфорно-вольфрамового реактивом. Наличие гиперурикемии считали при сывороточных уровнях мочевого кислоты  $>0,42$  ммоль/л для мужчин и  $>0,36$  ммоль/л для женщин.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Нормальность распределения анализировали в тесте Колмогоров-Смирнова. Для сопоставления количественных параметров между зависимыми/независимыми выборками использовали парный/непарный критерий Стьюдента (t). Различия и связи между показателями считались статистически значимыми при уровне значимости p менее 0,05.

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

Показатели липидограммы крови представлены в таблице 1. Исходные величины общего холестерина (ОХ) крови у больных статистически достоверно превосходили параметры группы здоровых. В обеих группах на фоне лечения отмечен достоверный регресс данного показателя, но только на 3-м этапе наблюдения. Вместе с тем, во 2-ой группе, в отличие от 1-ой, степень интенсивности снижения была достоверно выше, чем в 1-ой. Более выраженная депрессия концентрации ОХ в группе 2 позволила оптимизировать содержание холестерина до оптимальных значений и максимально приблизить ее к величине данного показателя у здоровых людей. Вместе с тем, у больных МС, в особенности при наличии нарушений углеводного обмена или СД 2-го типа преобладающим показателем нарушенного липидного обмена является уровень триглицеридов (ТГ), а не ОХ, как у больных без диабета. Базисным классом гиполипидемических средств являются ингибиторы ГМГ-ко редуктазы, основное гиполипидемическое действие которого базируется на подавлении синтеза холестерина и, в существенно меньшей степени, на сниже-

нии гипертриглицеридемии [18]. Накоплен громадный опыт продолжительного применения статинов для первичной, вторичной и третичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, АГ, СД 2-го типа и МС [6, 16-17]. Производные фиброевой кислоты (фибраты), напротив, преимущественно позиционируются как средства для коррекции гипертриглицеридемии, в меньшей степени подавляя синтез холестерина. Во 2-ой группе депрессирование уровня триглицеридов было более значимым с разницей по результатам исследования 0,8 ммоль/л. Вместе с тем, ни в одной из групп больных, не были получены оптимальные значения уровня ТГ, которые бы соответствовали уровню здоровых.

Таблица 1

Липидограмма крови у больных МС на этапах обследования и у здоровых, (M±m, ммоль/л)

Компоненты липидограммы	Этапы исследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=35)	2-я (n=35)	
ОХ (ммоль/л)	I	5,8±0,03 <sup>1</sup>	5,9±0,02 <sup>1</sup>	4,4±0,01
	II	5,7±0,02 <sup>1</sup>	5,7±0,04 <sup>1</sup>	
	III	5,0±0,01 <sup>13</sup>	4,6±0,05 <sup>345</sup>	
ТГ (ммоль/л)	I	4,6±0,05 <sup>1</sup>	4,7±0,06 <sup>1</sup>	0,8±0,03
	II	4,0±0,07 <sup>12</sup>	3,8±0,08 <sup>12</sup>	
	III	3,0±0,11 <sup>13</sup>	2,2±0,10 <sup>1345</sup>	
ХС ЛПВП (ммоль/л)	I	0,71±0,02 <sup>1</sup>	0,70±0,01 <sup>1</sup>	1,42±0,05
	II	0,71±0,01 <sup>1</sup>	0,71±0,05 <sup>1</sup>	
	III	0,87±0,07 <sup>13</sup>	1,03±0,04 <sup>1345</sup>	
ХС ЛПНП (ммоль/л)	I	6,25±0,09 <sup>1</sup>	6,28±0,10 <sup>1</sup>	1,50±0,03
	II	6,20±0,03 <sup>1</sup>	6,18±0,07 <sup>1</sup>	
	III	5,04±0,05 <sup>134</sup>	4,70±0,09 <sup>1345</sup>	
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	I	0,73±0,03 <sup>1</sup>	0,71±0,04 <sup>1</sup>	0,27±0,02
	II	0,70±0,06 <sup>1</sup>	0,70±0,08 <sup>1</sup>	
	III	0,58±0,08 <sup>134</sup>	0,41±0,03 <sup>1345</sup>	
Частота достижения оптимальных значений ОХ (%)	I	20,0 <sup>1</sup>	20,0 <sup>1</sup>	66,7
	II	31,4 <sup>12</sup>	34,3 <sup>12</sup>	66,7
	III	42,9 <sup>134</sup>	54,3 <sup>1345</sup>	66,7

**Примечания** в табл. 1-3: Этапы исследования: I – исходно, II – через 20 дней, III – через год; <sup>1</sup> – различия аналогичных показателей у здоровых и больных статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей у больных на I и II этапах исследования статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия аналогичных показателей у больных на I и III этапах исследования статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия аналогичных показателей

лей у больных на II и III этапах исследования статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп на сопоставимых этапах исследования статистически достоверны.

При стартовом определении был выявлен крайне низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), который в ходе годичного наблюдения мало изменился, особенно в группе 1. Принято считать, что уровень альфа-холестерина перераспределяется вторично (относительно), при изменении соотношения фракций низкой/очень низкой плотности. До настоящего времени отсутствуют доказательства и результатов контролируемых исследований позитивного влияния лекарственных средств на уровень ХС ЛПВП. Обсуждается роль эссенциальных жирных кислот, тивортина, никотиновой кислоты, возможно способных потенцировать увеличение альфа-холестерина, однако доказательств этому не существует.

Концентрация атерогенных фракций липопротеидов в крови больных пятикратно превосходила уровень практически здоровых людей. Это в полной мере касается как ХС ЛПНП, так и ХС ЛПОНП. При динамическом наблюдении регресс этих субстанций происходил достоверно интенсивнее в группе 2.

Важным моментом является частота достижения оптимальных значений ОХ. Это обстоятельство актуально, прежде всего, с позиции торможения прогрессирования атеросклероза. Вместе с тем, достичь у больных значений всех липидных параметров, соответствующих здоровым в подавляющем числе случаев невозможно. В этой связи, мы сконцентрировали внимание на достижении целевого уровня ОХ. Исходя из стартовых величин, частота данного показателя у больных равнялась 20% и на фоне лечения статинами в группе 1 возрастала, достигнув 42,9%. В группе 2, прирост частоты оптимальных значений ОХ на этапах 1-2 соответствовал группе 1, а вот уже на этапе 3 – достоверно превосходил аналогичную величину в группе сравнения (на 11,4%). Самые «лучшие» показатели, достигнутые в группе 2 при комбинированном использовании статинов и ГТТ были на 12,4% ниже, чем в группе здоровых. Это важный момент, поскольку с одной стороны очевиден факт потенцирования гипополипидемической активности статинов при использовании ГТТ, а, с другой, оптимальные величины липидограммы имели только 66,7% лиц аналогичного пола и возраста. Отсюда логично вытекает проблема начала и субклинического/аклинического течения атеро-

склероза у практически здоровых людей. По всей вероятности, было бы правильным оценивать при МС не только частоту достижения оптимальных значений не только ОХ, но и уровень ПГ.

Результаты анализа динамики нарушений углеводного обмена представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Показатели углеводного обмена у больных МС на этапах обследования и у здоровых, (M±m)**

Показатели	Этапы исследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=35)	2-я (n=35)	
Инсулин, мкЕд/мл	I	28,7±1,05 <sup>1</sup>	28,0±0,92 <sup>1</sup>	11,18±1,20
	II	28,1±0,34 <sup>1</sup>	27,1±0,88 <sup>1</sup>	
	III	27,6±0,93 <sup>1</sup>	22,4±0,51 <sup>1345</sup>	
С-пептид, нг/мл	I	3,15±0,06 <sup>1</sup>	3,17±0,04 <sup>1</sup>	1,85±0,07
	II	3,11±0,05 <sup>1</sup>	3,12±0,09 <sup>1</sup>	
	III	3,08±0,08 <sup>13</sup>	2,87±0,03 <sup>1345</sup>	
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	I	6,39±0,07 <sup>1</sup>	6,40±0,04 <sup>1</sup>	4,46±0,03
	II	6,22±0,01 <sup>12</sup>	6,01±0,01 <sup>12</sup>	
	III	6,15±0,03 <sup>13</sup>	5,42±0,07 <sup>1345</sup>	
Гликированный гемоглобин, %	I	6,71±0,09 <sup>1</sup>	6,70±0,02 <sup>1</sup>	5,48±0,07
	II	6,69±0,02 <sup>1</sup>	6,51±0,08 <sup>12</sup>	
	III	6,60±0,04 <sup>134</sup>	6,23±0,06 <sup>1345</sup>	
Индекс НОМА	I	3,12±0,05 <sup>1</sup>	3,15±0,02 <sup>1</sup>	2,60±0,05
	II	3,10±0,02 <sup>1</sup>	3,02±0,01 <sup>12</sup>	
	III	3,02±0,04 <sup>134</sup>	2,80±0,03 <sup>1345</sup>	

У больных МС наблюдаются лабораторные признаки гиперинсулинемии, что проявляется в двукратном превышении уровня инсулина в крови над нормальной концентрацией. В группе 1 наблюдалась тенденция снижения величины данного показателя. В группе 2 на этапе 1-2 также изменения были тенденционными и только год спустя были получены достоверные различия между стартовыми величинами и через год. Несмотря на такую динамику через год от начала наблюдения, сывороточный уровень инсулина двукратно превышал референтные значения. Аналогичные изменения были характерны и для С-пептида (эндогенного инсулина).

Тощачовый уровень глюкозы в крови достоверно превышал норму, однако на фоне комбинированного медикаментозно-гипокси-гиперокси лечения темпы снижения гликемии были досто-

верно выше, чем в группе традиционного только медикаментозного лечения. Вместе с тем, если уровень глюкозы крови натошак в группе 2 существенно приблизился к референтному уровню, что концентрация гликированного гемоглобина хотя и достоверно (в сравнении с группой 1) снизилась, однако по-прежнему не соответствовала нормативным показателям. Индекс НОМА является своеобразным интегрирующим показателем тяжести метаболических нарушений. Исходно он был на 0,52 выше, чем в группе здоровых. В группе 1 величина индекса снижалась довольно медленно, но все равно к концу проекта его величина была достоверно ниже, чем до начала исследования. В группе 2 такой регресс был более интенсивным, а различия на этапе 3 составили 0,22. И все же, на этапе 3 его величина так не достигла искомой у здоровых людей, хотя и довольно активно снизилась в группе 2.

Гиперурикемия (ГУ) является одним из компонентов МС. До сих пор ведутся споры относительно ее потенциального членства в этом синдроме, но так или иначе, основным ее патофизиологическим значением является вовсе не подагра, а тяжесть сердечно-сосудистого риска. Именно по этой причине, уровень урикемии является одним из ведущих маркеров сердечно-сосудистой смертности. Бессимптомная гиперурикемия, выявляемая в общей популяции сегодня трактуется ведущими кардиологами мира как указатель высокой вероятности сердечно-сосудистых событий, прежде всего инфаркта миокарда. Считается, что мочевая кислота является одним из факторов повреждения сосудистого эндотелия, следствием чего является ускорение атероматозного процесса, угнетение вазоактивной функции эндотелия артерий и дестабилизация атеросклеротической бляшки.

Данные о распространенности ГУ среди взрослого населения варьируют от 2% до 20%. В России она составляет 14–19% среди лиц с повышением АД и до 25–30% у лиц с МС. При этом частота ГУ в 8 раз выше у мужчин, чем у женщин до менопаузы, и в 1,5–2 раза выше у мужчин, чем у женщин после менопаузы. Эти возрастные изменения уровня мочевой кислоты у женщин связаны с тем, что в репродуктивном периоде эстрогены благоприятно влияют на канальцевую экскрецию уратов и обеспечивают высокий почечный клиренс. С наступлением менопаузы этот защитный механизм перестает действовать, и уровень мочевой кислоты в крови повышается. Поэтому более высокая частота ГУ у женщин в период менопаузы, скорее всего, обус-

ловлена не возрастным фактором, а изменениями гормонального статуса. Кроме того, пациенты с подагрой или ГУ чаще имеют связанные с ожирением сопутствующие заболевания, например АГ, гипертриглицеридемию, нарушения углеводного обмена [6].

Таблица 3

**Концентрация мочевой кислоты крови и ее клиренс у больных МС на этапах обследования и у здоровых, (M±m)**

Показатели	Этапы исследования	Группы больных		Здоровые (n=30)
		1-я (n=35)	2-я (n=35)	
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	I	465,8±3,45 <sup>1</sup>	466,8±2,20 <sup>1</sup>	388,1±1,45
	II	464,2±3,18 <sup>1</sup>	464,6±3,58 <sup>1</sup>	
	III	445,6±2,40 <sup>134</sup>	422,1±2,92 <sup>1345</sup>	
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	I	7,9±0,06 <sup>1</sup>	8,1±0,03 <sup>1</sup>	11,8±0,98
	II	8,8±0,08 <sup>1</sup>	9,0±0,09 <sup>125</sup>	
	III	9,1±0,02 <sup>134</sup>	10,9±0,05 <sup>345</sup>	

По нашим данным уровень мочевой кислоты крови был достоверно выше у больных по сравнению с здоровыми, т.е. у больных МС имела место ГУ. При этом, ни в одном из случаев не наблюдалось развития подагры. Динамика регресса гиперурикемии на фоне лечения в группе 1 на этапах 1-2 была на уровне тенденции и лишь на этапе 3 концентрация мочевой кислоты оказалась достоверно ниже, чем при исходном изучении. В группе 2 также, как и в группе 1, тенденционный регресс на этапах 1-2 сменился достоверным и более интенсивным снижением ГУ. При этом различия между группами сравнения на этапе 3 составили 23,5 мкмоль/л. Согласно современным тенденциям, одним из направлений в лечении МС является назначение препаратов, подавляющих синтез мочевой кислоты, т.н. урикодепрессоров. Если исходить из того, что современные принципы медикаментозного лечения больных МС заключаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии, препаратов, подавляющих синтез атерогенных фракций липидов, антиагрегантов, препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, то одним из важных и пока официально не признанных компонентов, может оказаться ингибитор синтеза мочевой кислоты аллопуринол. Цель его применения в такой клинической ситуации во многом обусловлена торможением прогрессирования атеросклероза, поддержанием функции сосудистого эндотелия и профилактикой разрыва атеромы.

Механизм активации образования мочевой кислоты при МС не известен, однако по результатам нашего исследования, у пациентов был нарушенным и процесс почечной элиминации мочевой кислоты, возможно, прежде всего за счет дисфункции канальцевого аппарата почек. В этой связи, интенсификация скорости элиминации мочевой кислоты, может явиться одним из важных регрессирующих механизмов, позволяющих снизить ее уровень в крови, и, следовательно, уменьшить повреждающее воздействие ее избытка на эндотелиальный и процессы атерогенеза в целом. Более активно клиренс кислоты возрастал в группе 2, что, возможно, обусловлено особенностями воздействия гипоксии-гипероксии чередований на фильтрационную способность нефрона. Однако, это предположение еще нуждается в дальнейшем изучении. Как известно, у больных АГ, МС, СД развивается так называемый феномен гиперфильтрации, механизм формирования которого заключается в развитии стойкого спазма выносящей артериолы нефрона в ответ на воздействие целого комплекса нейрогуморальных факторов: активности симпатической нервной системы, ангиотензина-2, ренина, альдостерона [10, 15]. Можно полагать, что воздействие на сосудистый тонус ГТТ посредством чередования гипоксии и гипероксии- периодов в тренировочном режиме, приводит к интенсификации/восстановлению синтеза оксида азота эндотелием выносящей артериолы нефрона. Таким образом, достигается «вмешательство» ГТТ в процессы интрагломерулярной гемодинамики, следствием чего является с одной стороны, уменьшение гиперфильтрационного феномена за счет спазма выносящей артериолы нефрона, а, с другой, снижения интрагломерулярного фильтрационного давления, оказывающего негативное воздействие на состояние мозгового слоя почки в целом, и, канальцев, в частности.

### **Выводы**

1. У больных МС развивается многокомпонентный комплекс биохимических нарушений, включающий выраженную гипертриглицеридемию на фоне преобладания атерогенных фракций липопротеидов, подавления синтеза альфа-холестерина и умеренной гиперхолестеринемии.

2. Статинотерапия в средних терапевтических дозах (20-40 мг по аторвастатину) оказывала умеренное гиполипидемическое воздействие, в основном направленное на подавление концентрации ОХ,

ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и значительно менее эффективно - ГГ.

3. ГГТ как компонент комплексного лечения МС потенцировал гиполипидемический эффект ингибиторов ГМГ-ко редуктазы в части преимущественного воздействия на уровни ТГ и, в значительно меньшей степени, на концентрацию ОХ и атерогенных фракций липопротеинов. Применение ГГТ на 11,4% увеличило частоту достижения целевых уровней ОХ, что позволяет рассматривать данную методику в качестве дополнительного направления коррекции гиперлипидемии при МС.

4. Углеводные метаболические нарушения при МС характеризовались гиперсекрецией эндогенного инсулина, инсулинорезистентностью и гипергликемией. Включение ГГТ в комплекс лечебных мероприятий позволило более интенсивно, чем только медикаментозное лечение снизить эндогенную продукцию инсулина, гликемию и частично восстановить тканевую инсулиновую чувствительность.

5. У больных МС установлена гиперурикемия, механизм которой обусловлен не только избыточным синтезом, но и нарушением почечной элиминации уратов, что возможно обусловлено гемодинамическими и интерстициальными факторами.

6. ГГТ в сочетании с медикаментозным лечением позволила более интенсивно, чем только традиционное лечение, добиться угнетения как синтеза, так и ускорения элиминации мочевой кислоты с мочой.

### Литература

1. Бокарев, И. Н. *Метаболический синдром* / И. Н. Бокарев // *Клиническая медицина*. - 2014. - Т. 92. - № 8. - С. 71-76.
2. Буеверова, Е. Л. *Особенности липидного профиля при метаболическом синдроме* / Е. Л. Буеверова, О. М. Драпкина [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. - 2012. - №32. - С. 6-13.
3. Гинзбург, М. М. *Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома* / М. М. Гинзбург, Н. Н. Крюков, Е. В. Киселева / *Артериальная гипертензия*. - 2013. - Т. 19. - № 4. - С. 305-310.
4. *Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации)*, Санкт-Петербург, 2017. - 164 с.
5. Звенигородская, Л. А. *Эволюция представлений о метаболическом синдроме* / Л. А. Звенигородская, Ю. В. Конев, Л. И. Ефремов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2010. - № 7. - С. 3-5.

6. Калашиникова, М. Ф. *Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения* / М. Ф. Калашиникова // *Эффективная фармакотерапия*. - 2013. - № 52. - С. 52-63.
7. Красильникова, Е. И. *Особенности патогенеза артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом* / Е. И. Красильникова, Е. И. Баранова, Я. В. Благодосклонная // *Системная гипертензия*. - 2012. - Т.9, №1. - С. 40-46.
8. Мамедов, М. Н. *Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности, лечение* / М. Н. Мамедов. - М.: ФГУП *Известия Управления делами Президента Российской Федерации*, 2011. - 160 с.
9. *Метаболический синдром: современные подходы к фармакотерапии* / Н. А. Ибрагимова, О. Е. Гальченко, А. А. Тарасов, А. Р. Бабаева // *Лекарственный вестник*. - 2012. - Т. 6, № 5. - С. 43-48.
10. Олейников, В. Э. *Особенности симпатического тонуса при эссенциальной гипертонии и гипертонии, ассоциированной с метаболическим синдромом* / В. Э. Олейников, А. В. Кулюцин, М. В. Лукьянова // *Сердце*. - 2013. - Т. 12, № 4 (72). - С. 247-252.
11. *Патофизиологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога-реаниматолога (мини-обзор)* / В. Т. Долгих, Н. В. Говорова, Ю. П. Орлов, О. В. Корпачева, Г. Н. Доровских, А. В. Еришов // *Общая реаниматология*. - 2017. - №3. - С. 83-93.
12. Рудой, А. С. *Метаболический синдром: современный взгляд на проблему* / А. С. Рудой, О. В. Черныш // *Военная медицина*. - 2016. - № 1 (38). - С. 107-114.
13. Скибицкий, В. В. *Гендерные особенности эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом* / В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // *Атеросклероз и дислипидемии*. - 2013. - № 4(12). - С. 49-56.
14. Шабров, А. В. *Метаболический синдром как ведущий фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности* / А. В. Шабров, Л. А. Соколова // *Профилактическая и клиническая медицина*, 2010. - № 3-4. - С. 9-14.
15. Шилов, А. М. *Особенности лечения артериальной гипертонии у больных с метаболическим синдромом* / А. М. Шилов, М. В. Мельник // *Кардиология*. - 2011. - Т. 51. - № 12. - С. 84-89.
16. Hajhosseiny, R. *Metabolic syndrome, atrial fibrillation, and stoke: tackling an emerging epidemic* / R. Hajhosseiny, G. K. Matthews, G.Y.H. Lip // *Heart Rhythm*. - 2015. - V. 12. - № 11. - P. 2332-2343.
17. Pepine, C. J. *INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease* / C. J. Pepine, P. R. Kowey, S. Kupfer // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2006. - V. 47. - P. 547-551.
18. Rakuša, M. *Metabolic syndrome – treatment* / M. Rakuša, M. J. Sever, A. Janež // *Farmaceutski Vestnik*. - 2014. - V. 65. - № 3. - P. 221-226.

19. Uzbekova, N. R. *Potential markers of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome* / N. R. Uzbekova, M. A. Huzhamberdiev // *Europäische Fachhochschule*. - 2013. - № 9 (1). - P. 29-32.

20. Weiss, R. *Obesity, metabolic syndrome, and disorders of energy balance* / R. Weiss, R. H. Lustig // *Pediatric Endocrinology: Fourth Edition*. - 2014. - P. 956-1014.

### Резюме

**Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ступакова К.А.** Динамика метаболических параметров крови в условиях продолжительного использования гипокси-гиперокситерапии у больных метаболическим синдромом.

В работе оценен комплекс метаболических параметров (углеводных, липидных, уратных) у больных метаболическим синдромом и оценено влияние на них двух режимов лечения (только медикаментозного и медикаментозного с гипокси-гиперокситерапией). Установлен сложный комплекс биохимических нарушений, включающий выраженную гипертриглицеридемию на фоне преобладания атерогенных фракций липопротеидов, подавления альфа-холестерина и умеренно выраженного повышения сывороточной концентрации холестерина. Традиционная статинотерапия в средних терапевтических дозах (20-40 мг по аторвастатину) оказывала умеренное гиполипидемическое воздействие, в основном направленное на подавление концентрации общего холестерина, атерогенных фракций липопротеинов и значительно слабее - триглицеридов. Гипокси-гиперокситерапия как компонент комплексного лечения потенцировала гиполипидемический эффект статинов в части преимущественного воздействия на уровни триглицеридов и, в значительно меньшей степени, на концентрацию общего холестерина, альфа-холестерина и липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Предложенное немедикаментозное лечение позволило повысить на 11,4% частоту достижения целевых уровней холестерина по сравнению с группой контроля. Углеводные нарушения характеризовались гиперсекрецией эндогенного инсулина, инсулинорезистентностью и гипергликемией. Включение гипокси-гиперокситерапии в комплекс лечебных мероприятий при метаболическом синдроме позволило более интенсивно, чем только медикаментозное лечение подавить эндогенную продукцию инсулина, гликемию и частично восстановить инсулиновую тканевую чувствительность. Механизм гиперурикемии при метаболическом синдроме обусловлен как избыточным синтезом, так и затруднением процессов почечной элиминации уратов. Гипокси-гиперокситерапия позволила более интенсивно, чем традиционное медикаментозное лечение, добиться снижения продукции и активизации элиминации уратов.

**Ключевые слова:** метаболические параметры крови, продолжительное использование, гипокси-гиперокситерапия, метаболический синдром.

## Summary

**Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Stupakova K.A.** *Dynamics of metabolic parameters of blood under conditions of long-term use of hypoxi-hyperoxytherapy in patients with metabolic syndrome.*

In this paper, we evaluated a complex of metabolic parameters (carbohydrate, lipid, urate) in patients with metabolic syndrome and assessed the effect of two treatment regimens on them (only medication and medication with hypoxi-hyperoxytherapy). A complex set of biochemical disorders was established, including severe hypertriglyceridemia against the background of the predominance of atherogenic fractions of lipoproteins, suppression of alpha cholesterol and moderately pronounced increase in serum cholesterol concentration. Conventional statin therapy at moderate therapeutic doses (20–40 mg atorvastatin) had a moderate hypoglycemic effect, mainly aimed at suppressing the concentration of total cholesterol, atherogenic fractions of lipoproteins and significantly worse triglycerides. Hypoxi hyperoxytherapy as a component of complex treatment potentiated the hypolipidemic effect of statins in terms of their predominant effect on triglyceride levels and, to a much lesser extent, on the concentration of total, alpha-cholesterol and low and very low density lipoproteins. The proposed non-drug treatment has increased the frequency of achieving target cholesterol levels by 11.4% compared with the control group. Metabolic disorders were characterized by hyper secretion of endogenous insulin, insulin resistance and hyperglycemia. The inclusion of hypoxi-hyperoxytherapy in the complex of therapeutic measures for the metabolic syndrome made it possible to suppress endogenous insulin production, glycaemia and partially restore tissue sensitivity more than just drug treatment. The mechanism of hyperuricemia is due to both excessive synthesis and impaired renal elimination of urates. Hypoxi-hyperoxytherapy allowed more intensive than traditional treatment to achieve a decrease in production and activation of elimination of urates.

**Key words:** blood metabolic parameters, prolonged use, hypoxi-hyperoxytherapy, metabolic syndrome.

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

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОМ****В.В. Рокотянская, Я.А. Соцкая, К.А. Саламех***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая часто сочетается с острым тонзиллофарингитом (ОТФ), является одной из наиболее важных проблем современной инфектологии, что вызывает повышенный интерес к изучению его патогенеза [1-3]. Так, существенное внимание уделяется сдвигам показателей системы глутатиона у больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ. В работах последних лет особенности клинического течения и исходов ХОБЛ, сочетанной с ОТФ соотносят с нарушениями баланса системы липопероксидации и антиоксидантной защиты. Поэтому мы считаем патогенетически обоснованным изучение показателей антиоксидантной системы у больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ.

Известно, что повреждающему действию свободных радикалов и перекисных соединений на клеточные и субклеточные биомембраны препятствует многокомпонентная система антиоксидантной защиты, одним из ключевых звеньев которой является ферментативная редокс-система глутатиона [9]. В состав редокс-системы глутатиона (СГ) входят восстановленный глутатион (ВГ) и ферменты, обеспечивающие регенерацию ВГ из окисленной формы глутатиона (ОГ), а именно глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР) и глутатионтрансфераза (ГТ) [9]. Известно, что ВГ поддерживает высокую активность тиолсодержащих ферментов и оказывает стабилизирующее влияние на состояние высокореакционных SH-групп в мембранах [10]. Данная система обеспечивает детоксикацию перекисей, органических гидроперекисей, а также инактивацию свободных радикалов [9]. Следует отметить, что система глутатиона играет значительную роль в функционировании клеток печени [9, 16]. Поэтому изу-

чение показателей системы глутатиона при коморбидной патологии в виде ХОБЛ, сочетанной с ОТФ является целесообразным при разработке рациональных подходов к лечению пациентов с данной сочетанной патологией.

**Целью** работы было оценка показателей системы глутатиона у больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ.

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

Под наблюдением было 36 больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ в возрасте от 18 до 45 лет, находившиеся на обследовании и лечении в боксированном отделении ГУ «ЛГМБ №4», из них было 20 (55,6%) пациентов мужского и 16 (44,4%) лиц женского пола.

Общепринятые лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение концентрации глюкозы в крови. Кроме того, для реализации цели исследования у всех пациентов, находившихся под наблюдением, изучали концентрацию ВГ и ОГ в сыворотке крови [10] с расчетом коэффициента ВГ/ОГ, а также активность специфических ферментов: ГП, ГР, ГТ в гомогенате эритроцитов [10, 11]. 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 Excel, XLSTAT - Pro для MS Excel [7, 8].

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

В результате проведенных исследований было установлено, что у больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ до начала проведения лечения уровень ВГ у крови был сниженным в 1,54 раза относительно соответствующего показателя нормы и составлял в среднем  $(0,65 \pm 0,02)$  ммоль/л (при норме  $1,0 \pm 0,03$  ммоль/л;  $P < 0,01$ ). Концентрация ОГ в данный период обследования была выше нормы в среднем в 3,2 раза и составляла  $(0,51 \pm 0,03)$  ммоль/л (при норме  $0,16 \pm 0,04$  ммоль/л;  $P < 0,001$ ). Коэффициент ВГ/ОГ на момент начала лечения равнялся  $1,27 \pm 0,04$ , что было в среднем в 4,92 раза ниже соответствующего показателя нормы ( $6,25 \pm 0,03$ ;  $P < 0,001$ ). Таким образом установлено, что у больных с коморбидной патологией в виде ХОБЛ, сочетанной с ОТФ до начала лечения отмечался дисбаланс со стороны показателей системы глутатиона, связанный со снижением содержания ВГ и в то же время увеличением уровня ОГ в сыворотке крови. Возможно, данное обстоятельство связано с повышением потребления ВГ во вре-

мя нейтрализации свободных радикалов, образующихся в результате активации процессов липопероксидации, что отмечается при возникновении оксидативного стресса у больных с данной патологией [16].

При специальном биохимическом исследовании активности ферментов системы глутатиона в гомогенате эритроцитов обследованных больных было установлено, что активность ГП до начала лечения была сниженной в среднем в 1,3 раза относительно нормы ( $156,2 \pm 4,3$  нмоль ГВ/мин г Нб) и составляла в среднем ( $119,3 \pm 3,6$ ) нмоль ГВ/мин г Нб ( $P < 0,05$ ). Активность ГР была снижена касательно соответствующего показателя нормы ( $35,4 \pm 1,5$  мкмоль НАДФ2/мин г Нб) в среднем в 1,5 раза и составляла до начала проведения лечения ( $23,6 \pm 1,4$ ) мкмоль НАДФ2/мин г Нб ( $P < 0,05$ ). Активность ГТ была ниже показателя нормы ( $160,5 \pm 4,5$  нмоль ГВ/хв г Нб) в среднем в 1,4 раза и равнялась в данный момент исследования ( $116,2 \pm 5,1$ ) нмоль ГВ/мин г Нб;  $P < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о достоверном уменьшении активности ферментов системы глутатиона у больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ. Исходя из полученных результатов исследования можно считать, что сниженный уровень ВГ в крови обследованных больных с данной коморбидной патологией связан не только с повышенной необходимостью этого метаболита для связывания продуктов липопероксидации и свободных радикалов, но также с уменьшением возможности ресинтеза ВГ из ОГ в результате уменьшения активности ферментов редокс-системы глутатиона.

При повторном биохимическом обследовании на момент завершения курса общепринятого лечения больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ уровень ВГ, несмотря на положительную динамику, был ниже нормы в среднем в 1,23 раза и составлял ( $0,81 \pm 0,03$ ) ммоль/л, коэффициент ВГ/ОГ - в 2,2 раза и равнялся  $1,4 \pm 0,9$ , концентрация ОГ в этот период обследования сохранялась достоверно повышенной относительно соответствующего показателя нормы в 2,2 раза и равнялась ( $0,35 \pm 0,02$ ) ммоль/л.

При повторном биохимическом обследовании после завершения общепринятого лечения у больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ была установлена некоторая позитивная динамика со стороны активности ферментов СГ, но полного восстановления их активности все же не происходило. Так, активность ГП составляла в этот период в среднем ( $130,2 \pm 3,2$ ) нмоль ГВ/мин г Нб, что было ниже

показателя нормы в 1,2 раза ( $P < 0,05$ ), активность ГР равнялась ( $27,2 \pm 1,3$ ) мкмоль НАДФ2/мин г Нв, что было в 1,3 раза меньше показателя нормы ( $P < 0,05$ ), активность ГТ равнялась ( $131,6 \pm 4,3$  нмоль ГВ/хв г Нв), что было в 1,22 раза меньше нормы ( $P < 0,05$ ). Следовательно, полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности общепринятой терапии касательно восстановления активности ферментов системы глутатиона у пациентов с наличием ХОБЛ, сочетанной с ОТФ.

Поскольку по полученным данным общепринятая терапия не обеспечивает полной нормализации показателей системы глутатиона, что заключалось в сохранении сниженных значений ВГ в крови и активности ферментов редокс-системы глутатиона (ГТ, ГР, ГП), можно считать целесообразным в дальнейшем изучить перспективность включения до комплексной терапии пациентов с наличием ХОБЛ, сочетанной с ОТФ метаболически активных препаратов, которые бы оказывали антиоксидантный эффект и способны нормализовать изученные показатели СГ.

### **Выводы**

1. У больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ при биохимическом исследовании до начала лечения выявлено дисбаланс показателей системы глутатиона, а именно снижение уровня ВГ в сыворотке крови и повышение концентрации ОГ наряду с угнетением активности ферментов редокс-системы глутатиона.

2. Общепринятое лечение больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ не обеспечивает нормализации изученных показателей системы глутатиона и полной клинико-биохимической ремиссии.

3. В дальнейшем можно считать перспективным и целесообразным провести исследование эффективности метаболически активных препаратов, способствующих восстановлению функционального состояния СГ у больных ХОБЛ, сочетанной с ОТФ.

### **Литература**

1. Антонова Л.Ф., Круглова О.В., Шакая Б. Из опыта работы специализированного инфекционного стационара для госпитализации больных ангинами. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных работ. Специальный выпуск, посвященный памяти академика **В.Г. Бочоришвили**. Киев; Луганск, Харьков 2003; 2 (48): 489-493.

2. Брико Н.И. Стрептококковые инфекции в начале XX века: состоявшиеся проблемы и перспективы контроля: материалы II ежегодного Всерос. кон-

гресса по инф. бол. (Москва, 29 – 31 марта 2010 г.). Инфекционные болезни. 2010; 8: 47.

3. Деменков В.Р., Фролов В.М., Пересадин Н.А. Диагностика и лечение ангин и хронического тонзиллита. Киев; Луганск 2003: 23.

4. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике. М.: Медпресс-информ 2003: 168.

5. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С. 56 - 58.

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

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

8. Ласеева М.Г., Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П. и др. Возможность коррекции интоксикационного синдрома при повторных тонзиллитах: материалы IV ежегодн. Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26 марта – 28 марта 2012 г.). Инфекционные болезни. 2012; 10: 218.

9. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария. – 2002. – №2. – С. 69-72.

10. Мецишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // Применение ферментов в медицине: матер. докл. научной конференции. – Симферополь, 1987. - С. 135-136.

11. Покровский В.И., Брико Н.И. Стрептококкозы. Стрептококковые инфекции. М.: ГЕОТАР медицина 2006; 386.

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

13. Хуснутдинова Л.М. Микрофлора слизистой оболочки миндалин человека в норме и при патологии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунологии 2006; 1: 60–63.

14. Чхетиани Р.Б., Крюкова С.С. Об этиопатогенетической роли вирусных агентов в генезе ангин. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных работ. Специальный выпуск, посвященный памяти академика **В.Г. Бочоришвили**. Киев; Луганск, Харьков 2003; 2 (48): 310-312.

15. Шаповалова И.А., Чхетиани Р.Б. Влияние циклоферона на показатели местного иммунитета слизистой оболочки ротоглотки у лиц, страдающих повторными ангинами. Украинский медицинский альманах 2008; 11 (2): 168-172.

16. Guay D. Short-cours antimicrobial therapy of acute tonsillitis. *Drugs* 2003; 63: 2169-2184.

17. Low D.E., Desroisiers M., McSherry J. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute tonsillitis. *Can. Med. Assoc. J.* 2007; 156: 1-14.

18. Tamashiro E., Antunes M.B., Palmer J.N. Implications of bacterial biofilms in tonsillary pathology. *Braz. J. Infect. Dis.*; 2009; 13 (3): 232-235.

19. Wald E.R., Steingrube V.A. Effectivness of amoxicillin/clavulonate potassium in the treatment of acute tonsillitis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010; 135 (20): 1032-1038.

### Резюме

**Рокотянская В.В., Соцкая Я.А., Саламех К. А.** Показатели системы глутатиона у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с острым тонзиллофарингитом.

У больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с острым тонзиллофарингитом после завершения общепринятого лечения не происходило нормализации показателей системы глутатиона (сохранялся сниженным уровень восстановленного глутатиона и активности ферментов редокс- системы глутатиона), что в клиническом плане характеризовалось нестойкой клинико-биохимической ремиссией заболевания.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, острый тонзиллофарингит, глутатион, общепринятое лечение.

### Summary

**Rokotyanskaya V.V., Sotskaya Y.A., Salamekh K.A.** Indicators of the glutathione system in patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with acute tonsillopharyngitis.

In patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with acute tonsillopharyngitis, after the completion of conventional treatment, the glutathione system did not normalize (the level of restored glutathione and the activity of the enzymes of the glutathione redox system remained reduced), which was clinically characterized by an unstable clinical and biochemical remission of the disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, acute tonsillopharyngitis, glutathione, conventional treatment.

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

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПРОБЛЕМЫ  
ЭКСПИРЕМЕНТАЛЬНОЙ  
И КЛИНИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ**



**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ  
И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЬЮ ЛАЙМА НА  
ТЕРРИТОРИИ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ**

Л.Н. Волобуева, С.Ю. Гаврик, М.Ю. Перфильева,

О.Н. Салманова, В.В. Бондаренко

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Лайм-боррелиоз (ЛБ) представляет собой относительно новое природно-очаговое трансмиссивное заболевание. Актуальность его изучения обусловлена повсеместной распространенностью и высоким уровнем заболеваемости [1,2]. В современных условиях Болезнь Лайма является наиболее распространенным природно-очаговым трансмиссивным заболеванием в Европе, Азии и Северной Америке. Ранее считалось, что боррелиоз, распространен только в странах Северного полушария, для которых характерно наличие смешанного лиственного леса, однако, в последние годы были зафиксированы отдельные случаи заболевания боррелиозом в Австралии и странах Западной Европы [3,5]. Согласно данным ежегодной статистики, уровень заболеваемости болезнью Лайма увеличился в 25 раз в сравнении с показателями конца 20 и начала 21 века.

Интересен тот факт, что эксперты отнесли возникновение данного заболевания в 1975 году на территории города Олд-Лайм в США на счет изменений окружающей среды под воздействием человеческого фактора – прежде сельскохозяйственный район стал пригородной зоной проживания, что приблизило население к факторам риска дикой природы и увеличило вероятность укусов клещей [7,9].

**Целью работы** было изучение уровня заболеваемости болезнью Лайма на территории Луганской Народной Республики и в городе Луганске за период 2016-2019 годов, также распространенность клещей-переносчиков Лайм-боррелиоза на территории Луганской Народной Республики с целью определения энзоотичных районов.

**Материалы и методы исследования**

Метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР) – молекулярно-биологический метод, обнаруживает наличие специфических

участков ДНК и РНК, что составляет циклический процесс увеличения в геометрической прогрессии количества копий ограниченного синтетическими олигонуклеотидами определенного фрагмента ДНК, который протекает под действием термостабильной ДНК-полимеразы при условии четко заданных температурных и временных режимов. В клинической диагностике БЛ метод ПЦР используют для определения ДНК боррелий в различном биологическом материале: кожном биоптате, крови, мочи, цереброспинальной и суставной жидкостях, клещах. Высокая чувствительность этого метода позволяет определить инфицированность пациента на 7-14 день от момента присасывания клеща. Кроме того, ПЦР позволяет идентифицировать возбудитель к геновиду, осуществлять диагностику боррелиозных микст-инфекций, выявлять случаи повторных заражений и проводить контроль эффективности терапии с элиминацией возбудителя и относительно различных боррелий.

Материалом для исследования были иксодовые клещи, доставленные в лабораторию. Исследовали те виды клещей, которые чаще всего являются переносчиками этого заболевания, а именно *Ixodes ricinus*. Суспензии клещей исследовали в лаборатории полимеразных цепных реакций ГС ЛНР «Луганская республиканская санитарно-эпидемиологическая станция» с помощью тест-систем «Амлисенс *Borrelia burgdorferi sensu lato*» (Россия) предназначенных для выявления ДНК *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu strikto*, *B. afzelii*, *B. garinii*) в биологическом материале по методу полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле.

Исследуемых клещей помещали в пробирки типа «Эпшендорф» добавляли 1 мл 96% этанола и встряхивали на вортексе. Пробирки центрифугировали в течение 3-5 секунд при 5 тыс. об./мин. на микроцентрифуге для удаления капель с внутренней поверхности крышки пробирки, после чего жидкость аккуратно удаляли при помощи вакуумного отсоса. Затем в эту же пробирку с клещами добавляли 1 мл 0,15 М раствора хлорида натрия, встряхивали на вортексе, центрифугируют в течение 5 секунд при 5 тыс. об./мин. на микроцентрифуге для удаления капель с внутренней поверхности крышки пробирки, после чего жидкость аккуратно удаляли с помощью вакуумного отсоса.

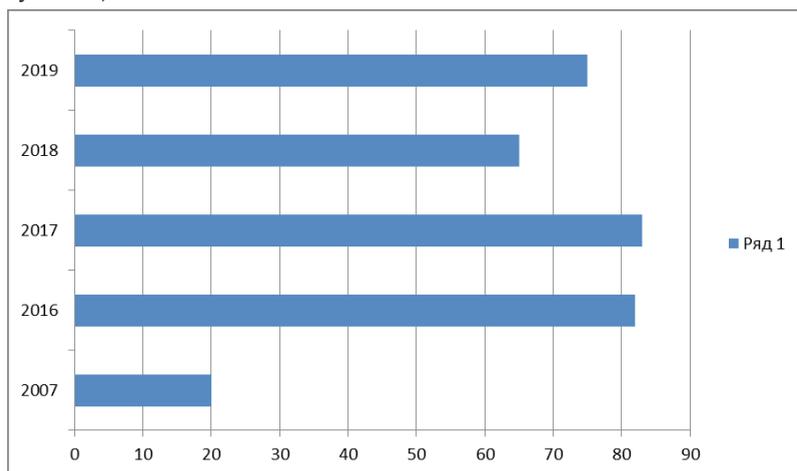
Для приготовления суспензий клещей использовали стерильную фарфоровую чашку и стерильный пестик. Клеща растирали в 300 мкл 0,15 М раствора хлорида натрия, затем полученную суспензию центри-

фигуровали 2 минуты при 5 тыс. оборотов в минуту и отбирали 100 мкл. надосадочной жидкости для обнаружения соответствующей ДНК.

### Полученные результаты исследования и их обсуждение

За период 2002 по 2007 год в бывшей Луганской области было зарегистрировано всего 20 случаев болезни Лайма и почти все они были в сельскохозяйственных районах.

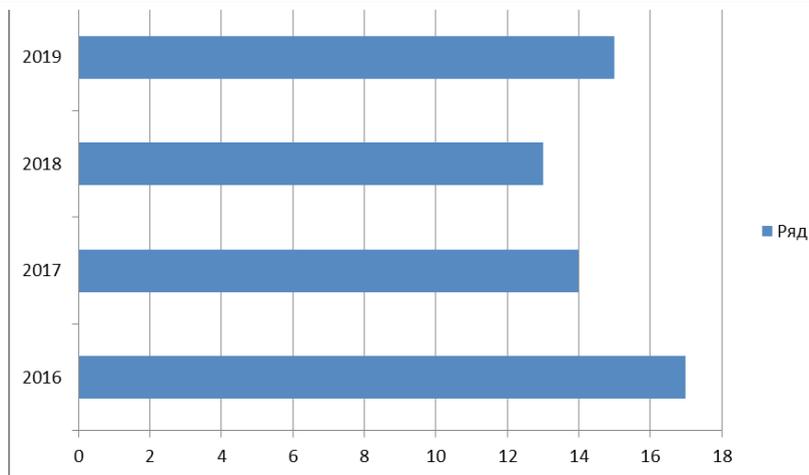
На сегодняшний день эпидемиологическая ситуация по Лайм боррелиозу на нашей территории выглядит следующим образом (рисунок 1).



**Рис. 1.** Заболеваемость Болезнью Лайма на территории ЛНР за период 2016-2019 гг.

За 2016 год на территории Луганской Народной Республики было зарегистрировано 82 случая заболевания болезнью Лайма, за 2017 год - 83 случая, 2018 год - 65 случаев, за 2019 год - 75 случаев болезни Лайма. По городу Луганск в 2016 году заболело 17 человек, в 2017 году -14, в 2018 году -13, за 2019 год заболевание зарегистрировано у 15 человек.

На территории Республики на сегодняшний день определено 14 административных территории энзоотичных по иксодовым клещевым боррелиозам. Данные территории включают в себя 104 населенных пункта Республики. Так за период 2015 года было выявлено 5 новых энзоотичных по Лайм-боррелиозу территории, в 2016 году -13, в 2017 году -12, в 2018 году-5, в 2019 году - 10 (рисунок 2).



**Рис. 2.** Заболеваемость Болезнью Лайма по городу Луганску за период 2016-2019 гг.

Более чем в 70 % случаев инфицирование населения боррелиями произошло в антропоургических очагах. При этом в смешанных очагах заразились 20% заболевших и только 10 % инфицированных заразились в природных очагах боррелиоза. От 80% до 90% процентов больных отмечали факт укуса клеща во время пребывания в лесопарковых зонах городов, дачных участках, пригородных зонах отдыха. Для нашего региона, рост заболеваемости возможно связан с военными действиями, в результате которых клещи мигрировали из естественной среды обитания в населенные пункты.

При проведении исследования клещей на наличие боррелий методом ПЦР в 2017 году из 110 проб положительный результат был получен в 11 случаях (10%), в 2018 году из 400 проб, количество положительных результатов составило 9 (2,3%), в 2019 из 331 пробы боррелии были обнаружены в 15 случаях (4,5%).

Современное течение болезни Лайма характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, среди которых наиболее характерными являются поражения кожи, центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца. Заболевание может протекать как в острой манифестной форме, так и в латентной форме, имеет склонность к хроническому течению. Клиницисты считают болезнь Лайма «великим имитатором», поскольку данная болезнь мимикрирует под другие заболе-

вания, такие как рассеянный склероз, аутоиммунные и реактивные артриты, синдром хронической усталости, фибромиалгия.

### **Выводы**

1. В течение 2016-2019 годов на территории Луганской Народной Республики наблюдается рост заболеваемости болезнью Лайма.

2. Основным переносчиком возбудителей Болезни Лайма в Луганской Народной Республике являются клещи *Ixodes ricinus*, доминирующие в большинстве случаев заболеваний. Таким образом, можно прогнозировать наличие существования природных очагов клещевого боррелиоза в Луганской Народной Республике, что свидетельствует о новой проблеме инфекционной патологии в регионе.

3. Учитывая рост заболеваемости БЛ, выявление возбудителей Лайм –боррелиоза при исследовании клещей, а также полиорганность поражений с вовлечением в процесс кожи, центральной и периферической НС, ССС, опорно-двигательного аппарата возникает необходимость акцентировать внимание врачей соответствующих специальностей на данную проблему.

4. В связи с актуальностью проблемы Лайм-боррелиоза для нашей территории и в связи с отсутствием специфической профилактики Болезни Лайма, неспецифическая профилактика, направленная на уничтожение клещей-переносчиков в природных биотопах и индивидуальная защита населения от их укусов должна быть важной и необходимой частью комплекса профилактических мероприятий.

5. Учитывая тот факт, что Лайм-боррелиоз имеет разнообразные клинические проявления, такие как артриты, поражения кожи, центральной и периферической нервной системы, сердца необходимо обращать особое внимание на пациентов с данными симптомами, которые имели в анамнезе укус клеща или прибывали в энзоотичной области.

### **Литература**

1. Ананьева Л.П. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь). Экология, клиническая картина и этиология. Тер. архив. 2000; № 5: С. 72 - 78.

2. Андропова, Н. В. Клиническое течение острых клещевых боррелиозов в Красноярском крае / Н. В. Андропова, Н. С. Миноранская, Е. И. Миноранская // Казан. мед. журн. -2011. -№ 3. -С. 394-398.

3. Аспекты клинической дифференциальной диагностики радикулопатии при Лайм-боррелиозе и вертеброгенной радикулопатии / Баранова Н. С., Низовцева Л. А., Спирин Н. Н. и др. // Бюл. сиб.медицины. -2010. -№ 4. -С. 132-137.

4. Бондаренко, А. Л. Боррелиозная инфекция как значимый фактор риска

тяжелого течения ишемической болезни / А. Л. Бондаренко, Е. И. Тарловская, Т. В. Жолобова // *Эпидемиология и инфекц. болезни*. –2011. –№ 5. –С. 14-18.

5. *Руководство по инфекционным болезням*. Под ред. член-корр. РАМН профессора Ю.В. Лобзина. 4-е издание доп. и перераб. СПб: «Издательство Фолиант», 2011; С. 567 - 590.

6. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. *Клещевые инфекции у детей*. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2008; 424 с.

7. Усков А.Н. *Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-западном регионе России (клиника, диагностика, лечение)*. Дис. д.м.н. СПб., 2003; 395 с.

8. LaRocca T., Benach J. *The important and diverse roles of antibodies in the host response to Borrelia infections*. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 319: 63 - 103.

9. Sood S.K. *Lyme Disease in Children*. *Infect Dis Clin N Am.* 2015; 29: 281 - 294.

10. Lantos P.M., (<http://cid.oxfordjournals.org/search?author1=Paul+M.+Lantos&sortspec=date&submit=Submit>) Medoff G. et al. *Final Report of the Lyme Disease Review Panel of the Infectious Diseases Society of America Clin Infect Dis.* 2010; 51 (1): 1 - 5. doi: 10.1086/654809 (<http://cid.oxfordjournals.org/search?author1=Gerald+Medoff&sortspec=date&submit=Submit>)

#### Резюме

**Волобуева Л.Н., Гаврик С.Ю., Перфильева М.Ю., Салманова О.Н., Бондаренко В.В.** *Современные аспекты эпидемиологии и заболеваемости болезнью Лайма на территории Луганской Народной Республики.*

Лайм-боррелиоз (ЛБ) представляет собой относительно новое природно-очаговое трансмиссивное заболевание. Актуальность его изучения обусловлена повсеместной распространенностью. Основным переносчиком возбудителей Болезни Лайма в Луганской Народной Республике являются клещи *Ixodes ricinus*, доминирующие в большинстве случаев заболеваний. Учитывая тот факт, что Лайм-боррелиоз имеет разнообразные клинические проявления, такие как артриты, поражения кожи, центральной и периферической нервной системы, сердца необходимо обращать особое внимание на пациентов с данными симптомами, которые имели в анамнезе укус клеща или прибывали в энзоотичной области.

**Ключевые слова:** Болезнь Лайма, иксодовые клещи, боррелии, иксодовый клещевой боррелиоз, полимеразная цепная реакция.

#### Summary

**Volobueva L.N., Gavrik S.Yu., Perfilieva M.Yu., Salmanova O.N., Bondarenko V.V.** *Modern aspects of the epidemiology and incidence of Lyme disease in the territory of the Luhansk People's Republic.*

Lyme-Borreliosis (LB) is a relatively new natural focal vector-borne disease. The relevance of its study is due to the widespread prevalence and high level of morbidity. The main vector of Lyme Disease pathogens in the Luhansk people's Republic is *Ixodes ricinus*, dominant in most cases of diseases. Given the fact that Lyme borreliosis has a variety of clinical manifestations, such as arthritis, skin lesions, Central and peripheral nervous system, it is necessary to pay special attention to patients with these symptoms who have a history of tick bites or have arrived in the enzootic area.

**Key words:** Lyme Disease, ixodic mites, Borrelia, ixodic tick-borne borreliosis, polymerase chain reaction.

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

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С  
ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ**

**Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.А. Джоджуа**

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

**Введение**

Широкое распространение артериальной гипертензии (АГ) является причиной ее значимости как медико-социальной проблемы – около 40% взрослого населения в России и около 12 миллионов населения Украины страдает гипертонической болезнью (ГБ) [1, 6, 12, 16].

Несмотря на внедрение в клиническую практику все более совершенных комбинаций лекарственных препаратов с разными механизмами воздействия, у 30-40% пациентов по разным причинам не удается достичь оптимальных («целевых») значений артериального давления (АД). Ряд авторов указывает на возможное участие генных полиморфизмов в патогенезе гипертензивного синдрома, что наиболее важно именно в процессе инициализации заболевания в молодом возрасте [7, 9, 10].

Наиболее перспективным направлением генетических исследований во всем мире является изучение не одного конкретного гена, а комплекса маркеров нескольких генов-кандидатов [11]. Роль генетического полиморфизма в патогенезе ГБ окончательно не установлена [3, 8, 11], однако известна взаимосвязь некоторых генетических нарушений с основными механизмами формирования прогрессирующего течения гипертензии и даже медикаментозной резистентности [13]. Выявлена зависимость между некоторыми генетическими полиморфными маркерами генов, кодирующих активность симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [2, 4, 5].

Ряд исследований показывает полиморфность маркеров генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1), альдостеронсинтазы (CYP11B2) с наследственной отягощенностью при ГБ, в том числе у лиц молодого возраста [10, 14]. Относительно роли эндотелиальной синтазы

(NOS3), гена тромбоцитарного гликопротеина Ib  $\alpha$ -субъединицы (GPIb $\alpha$ ) и бета-1 адренорецепторов (ADRB1) вопрос остается дискутабельным и подчас противоречивым [15, 17].

Важность данной проблемы заключается также в низкой приверженности к лечению лиц молодого возраста и подростков, пребывающих в ранней (дебютной) стадии генетически ассоциированной ГБ [1].

**Целью** настоящего исследования явилось установление частоты генетического полиморфизма у больных ГБ молодого возраста, выяснение особенностей течения у них гипертензивного синдрома, частоты достижения целевого АД и его суточной вариабельности на фоне двух режимов лечения.

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

Работа выполнена в соответствии с НИР кафедры пропедевтической и внутренней медицины ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» «Разработка, патогенетическое обоснование и внедрение методов липосомальной и адаптационной терапии в комплексном лечении мононозологической и мультинозологической терапевтической патологии» (№ УН 16.02.13).

Генетическое исследование проведено у 170 больных ГБ. 118(69,4) пациентов с установленным генетическим полиморфизмом включены в основную группу наблюдения. 52(30,6%) пациента без генетического полиморфизма вошли в группу сравнения. Представители основной группы были рандомизированы в две группы наблюдения в зависимости от достижения или не достижения целевого уровня АД (табл. 1).

Пациенты 1-ой группы достигли целевого уровня АД, а представители группы 2 – нет. В последующем, больные группы 2 в зависимости от проводимого лечения были разделены в две сопоставимые по полу, возрасту и продолжительности гипертензивного синдрома подгруппы (2А и 2Б). Подгруппа 2А получала только медикаментозное лечение (ингибитор АПФ/сартан, антагонист кальциевых каналов, бета-адреноблокатор в разных комбинациях), а подгруппа 2Б – аналогичное медикаментозное лечение, но с 20-ти дневными сеансами гипоксии-гиперокситерапии (ГТ) при помощи аппарата «Тибет-4», «Newlife», Россия.

Перед началом курса ГТ определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью,

содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом ( $\text{SaO}_2$ )).

Таблица 1

## Характеристика обследованных больных

Показатели	Подгруппы и группы больных		
	Подгруппа А (n=35)	Подгруппа Б (n=37)	Группа сравнения (n=52)
Возраст, (M±m, годы)	41,1±0,3 <sup>1</sup>	40,6±0,4 <sup>2</sup>	45,9±0,9
Пол (мужчины/женщины), абс.	22 / 13 <sup>1</sup>	23 / 14 <sup>2</sup>	27 / 25
Стадия АГ:			
- I	22(62,8%) <sup>1</sup>	24(64,9%) <sup>2</sup>	44(84,6%)
- II	13(37,1%) <sup>1</sup>	13(35,1%) <sup>2</sup>	8(15,4%)
Степень АГ:			
- I	19(54,3%) <sup>1</sup>	21(56,8%) <sup>2</sup>	45(86,5%)
- II	16(45,7%) <sup>1</sup>	16(43,2%) <sup>2</sup>	7(13,5%)
Возраст в начале АГ, (M±m, годы)	38,4±0,6 <sup>1</sup>	36,1±1,0 <sup>2</sup>	40,8±0,5
Длительность АГ, (M±m, годы)	3,5±0,1 <sup>1</sup>	3,4±0,2 <sup>2</sup>	5,9±0,2

**Примечания:** различия аналогичных показателей подгруппы А и Б статистически не достоверны; <sup>1</sup> – различия аналогичных показателей между подгруппой А и группой сравнения статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия аналогичных показателей между подгруппой Б и группой сравнения статистически достоверны.

Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробу оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. На нос одевали зажим. Время задержки регистрировали

по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный; свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие его значения свидетельствуют о негативной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию.

Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O<sub>2</sub> (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо», тренировки начинаются с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

В исследование включались пациенты, которые соответствовали следующим критериям: возраст от 18 до 45 лет; верифицированный диагноз ГБ 1-2 стадии и 1-2 степени; лица европеоидной расы, не состоящие в родстве; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии не включения/исключения: симптоматический характер гипертензивного синдрома; значимые поражения клапанного аппарата сердца (митральная регургитация более II степени; трикуспидальной регургитации более II степени; аортальная регургитация более II степени, аортальный стеноз с трансаортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст.; аортальная недостаточность более I степени); кардиомиопатии; наличие диагностированной ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения, перенесенных инфарктов миокарда, нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности; анамнестические данные с указанием на острое нарушение мозгового кровообращения; острые воспалительные и хронические заболевания в фазе обострения и неполной ремиссии; онкологические заболевания и болезни крови; сахарный диабет; клинически манифестные/не компенсированные медикаментозно заболевания щитовидной железы; наличие тяжелых нарушений функции почек в анамнезе, сопро-

возрастающих снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин (рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ); наличие нарушений функции печени в анамнезе, сопровождавшихся повышением уровня печеночных трансаминаз, общего билирубина более чем в 3 раза выше верхней границы нормы; хронического алкоголизма, психических расстройств; беременность и период лактации.

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) проведены генетические исследования полиморфизма генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T), GNB3 (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтаза окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтаза окиси азота 894 G>T). Для этого использована методика полимеразной цепной реакции (ПЦР), которую проводили по схеме: денатурация 94°C - 5 мин, 35 циклов амплификации включающей в себя денатурацию 94°C - 30 сек., отжиг праймеров 65°C - 45 сек, элонгация 72°C - 30 сек и окончательной элонгации 72°C - 7 мин. ПЦР амплификаты разделяли с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Гель фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете, в результате чего получали фрагмент длиной 319 пары нуклеотидов (п.н.) имеющий генотип D/D, генотип II имел длину 597 п.н. Наличие двух фрагментов 319 и 597 п.н. – соответствовало гетерозиготному генотипу I/D. Дорожки 1,8: ПЦР с фрагментами 319 и 597 п.н. гетерозиготный генотип I/D. Дорожки 2,6,7: ПЦР фрагмент 597 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу II. Дорожки 3,4,5: ПЦР фрагмент длиной 319 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу D/D. Дорожка 9: отрицательный контроль. Дорожка 10: маркер длин фрагментов от 100 до 1000 п.н.

Результаты эффективности лечения в группах оценивали по частоте достижения целевого уровня давления в подгруппах А, Б и группе сравнения, а также частоте и вариантах гипертензивных кризов и типов суточной вариабельности АД через 3 месяца от начала лечения.

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы “Meditech”, Венгрия). С целью выявления циркадного варианта колебаний АД, рассчитывали

циркадный индекс. При его величине от 10 до 20% устанавливали так называемый тип Dipper, при индексе менее 10% - тип Non-dipper, при значении более 20% - тип Over-dipper, а при негативных значениях - тип Night-peaker.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Нормальность распределения анализировали в тесте Колмогоров-Смирнова. Для сопоставления количественных параметров использовали критерий Стьюдента (t) для зависимых/независимых выборок. За уровень значимости (p) принимали величину  $p < 0,05$ .

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

Как следует из результатов, представленных в таблице 1, подгруппы А и Б были статистически гомогенными как по возрасту, так и по полу. При этом среди пациентов этих подгрупп преобладали мужчины. Данные подгруппы были также статистически однотипными по стадии и степени ГБ. Следует отметить, что у 62,8 и 64,9% пациентов этих подгрупп была 1 стадия, а у 54,3 и 56,8% лиц - 1-я степень АГ. Длительность ГБ не превышала 3,5 года. Напротив, в группе сравнения средний возраст пациентов был в среднем на 5 лет больше, чем в подгруппах А и Б, а соотношение мужчин и женщин приближалось к 1:1. В этой группе, в отличие от подгрупп А и Б достоверно чаще преобладала 1 стадия и 1-я степень гипертензивного синдрома, что указывает на более легкое течение ГБ у лиц с негативными генетическими результатами. Средний возраст начала заболевания и, соответственно, возраст дебюта заболевания статистически достоверно превосходил подгруппы больных с генетически ассоциированными вариантами заболевания (подгруппы А и Б).

По результатам ПЦР-исследования установлено, что частота выявления разных генов кандидатов у представителей подгруппы А и Б были одинаковыми (табл. 2).

Наиболее часто зарегистрированы гены: ангиотензиногена 704 Т>С, рецептора 1-го типа для ангиотензина 2 1166 А>С, цитохрома 11b2, альдостеронсинтазы 344 С>Т, синтазы окиси азота 786 Т>С и 894 G>T. Среднее количество одновременно идентифицированных генов кандидатов составило в подгруппах 7,6 и 7,9 соответственно. Это указывает с одной стороны, на сложность и многокомпонентность генов и механизмов, которые они кодируют, а, следовательно

но, и патогенетических механизмов, участвующих в развитии ГБ, а, с другой стороны, демонстрирует наиболее глобальные из них, участвующие в патогенетических построениях генетически ассоциированного гипертензивного синдрома.

Таблица 2

**Частота типов генетического полиморфизма при ГБ  
у пациентов молодого возраста**

Генетические маркеры	Подгруппы больных с генетически полиморфизмом	
	Подгруппа А (n=35)	Подгруппа Б (n=37)
ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T)	8(22,8%)	9(24,3%)
Ангиотензиногена 704 T>C	24(68,6%)	25(67,6%)
Ангиотензиногена 521 C>T	10(28,6%)	10(27,0%)
Рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C	16(45,7%)	18(48,6%)
Рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A	11(31,4%)	11(29,7%)
Цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T	28(80,0%)	27(72,9%)
Гуанин-связывающий белок 825 C>T	5(14,3%)	4(10,8%)
Синтаза окиси азота 786 T>C	33(94,3%)	34(91,9%)
Синтаза окиси азота 894 G>T	26(74,3%)	26(70,3%)
Среднее количество одновременно выявленных случаев полиморфизма генов	7,6±0,2	7,9±0,3

**Примечание.** Различия аналогичных показателей подгруппы А и Б статистически не достоверны.

При анализе частоты достижения целевого уровня АД, частоты и типов гипертензивных кризов и суточной вариабельности АД, оказалось, что частота достижения оптимальной величины давления в подгруппах А и Б составила 48,6 и 59,5% соответственно, хотя в группе сравнения величина данного показателя оказалась достоверно выше, чем в подгруппах А и Б (табл. 3).

Наименьшей была частота гипертензивных кризов в подгруппе Б (13,5%), против 25,3% в подгруппе А. В сравнении с группой сравнения, полученные данные в подгруппах А и Б оказались достоверно выше,

что указывает на более тяжелое/ прогрессирующее течение гипертензивного синдрома у больных с генетически индуцированными вариантами ГБ. Следует подчеркнуть, что осложненные гипертензивные кризы были зафиксированы только у больных подгруппы А.

Таблица 3

**Частота достижения целевых цифр АД, частоты гипертензивных кризов и типов суточной variability давления через 3 месяца лечения**

Показатели	Подгруппы и группы больных		
	Подгруппа А (n=35)	Подгруппа Б (n=37)	Группа сравнения (n=52)
Частота достижения целевых цифр АД	17(48,6%)	22(59,5%) <sup>1</sup>	34(65,4%) <sup>23</sup>
Частота гипертензивных кризов:			
-осложненных	1(2,9%)	-	-
-не осложненных	8(22,9%)	5(13,5%) <sup>1</sup>	3(5,8%) <sup>23</sup>
Типы суточной variability АД:			
- Dipper	5(14,3%)	7(18,9%) <sup>1</sup>	4(7,7%) <sup>23</sup>
- Non dipper	18(51,4%)	22(59,5%) <sup>1</sup>	39(75,0%) <sup>23</sup>
- Night peaker	12(34,3%)	8(21,6%) <sup>1</sup>	5(9,6%) <sup>23</sup>
- Hyper dipper	-	1(2,7%)	4(7,7%) <sup>3</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup> - различия аналогичных показателей между подгруппами А и Б статистически достоверны; <sup>2</sup> - различия аналогичных показателей между подгруппой А и группой сравнения статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия аналогичных показателей между подгруппой Б и группой сравнения статистически достоверны.

Относительно перераспределения больных в зависимости от суточного профиля АД, следует отметить, что в подгруппе А по сравнению с подгруппой Б, было достоверно меньше Dipper и Non dipper пациентов. В подгруппе А статистически достоверно чаще встречались Night peaker типы суточных кривых. Относительно этих данных, в подгруппе Б, течение гипертензивного синдрома характеризовалось с одной стороны более физиологическим колебанием АД, достоверно меньшей частотой преимущественно ночной гипертензии и даже появлением чрезмерного понижения

давления ночью (тип *Hyper dipper*). По сравнению с подгруппами А и Б, в группе сравнения 75% пациентов имели *Non dipper* тип вариабельности суточной кривой давления. В этой же группе была достоверно меньше частота типа *Night peaker* и выше *Hyper dipper*.

Можно полагать, что многие описанные гены имеют непосредственное отношение как к прогрессирующему характеру течения ГБ, поражению органов-мишеней, так и к формированию лекарственной резистентности. Это подтверждается в первую очередь более тяжелым течением и ранним дебютом гипертензивного синдрома, наличием неблагоприятных вариантов суточной вариабельности давления. Мы полагаем, что выявление полиморфизма генов позволит подойти к лечению с более патогенетически обоснованных позиций исходя из установленных генетических мутаций и выявленных базисных гипертензивных механизмов. Некоторым механизмам, являющиеся следствием генетических модификаций можно противостоять посредством комбинированного антигипертензивного лечения с использованием нескольких классов антигипертензивных средств, например, фиксированные низкодозовые комбинации на основе ингибитора АПФ, диуретика и/или антагониста кальция. Вместе с тем, на сегодняшний день в кардиологии и ангиологии отсутствуют лекарственные средства, активно воздействующие на функциональные процессы сосудистого эндотелия. В качестве потенциального метода лечения в мире используются небиволол, тивортин, тренирующие сеансы интервальной нормобарической (гипо- или гипербарической) гипокситерапии, а последнее время и ГТТ.

### **Выводы**

1. Генетический полиморфизм установлен у 69,4% больных ГБ молодого возраста.
2. Особенности гипертензивного синдрома у лиц молодого возраста с генетически ассоциированными вариантами ГБ являются ранний дебют гипертензивного синдрома (в среднем на 5 лет по сравнению с лицами без генетического полиморфизма), преимущественное поражение мужчин, более быстрые темпы прогрессирования заболевания.
3. У гипертензивных лиц молодого возраста установлен генетический полиморфизм ангиотензиногена 704 Т>С, рецептора 1-го типа для ангиотензина 2 1166 А>С, цитохрома 11b2,

альдостеронсинтазы 344 С>Т, синтазы окиси азота 786 Т>С и 894 G>Т при среднем числе одновременно выявленных случаев 7,7.

4. Частота достижения оптимального (целевого) уровня АД у лиц с генетическим полиморфизмом не превышает 50%, что по сравнению с группой без генетического полиморфизма, указывает на задействование множественных (в том числе и еще не изученных) патогенетических механизмов формирования/прогрессирования гипертензивного синдрома и недостаточность/не оптимальность общепринятой комбинированной медикаментозной терапии.

5. У лиц подгруппы А чаще, чем в подгруппе Б и группы сравнения фиксировались случаи гипертензивных кризов, в т.ч. осложненных.

6. У молодых пациентов с установленным генетическим полиморфизмом при ГБ характер течения гипертензивного синдрома характеризовался как недостаточным/неоптимальным понижением АД, так и преобладанием ночного варианта гипертензии.

7. Включение в комплексную лечебную программу ГТТ позволило не только статистически достоверно увеличить частоту достижения целевых уровней АД, и снизить частоту гипертензивных кризов, но и гармонизировать суточные колебания давления и в большей степени приблизить их к физиологическим.

### Литература

1. Артериальная гипертензия в 2014 г.: классификации, диагностика, лечение / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко [и др.] // *Новости медицины и фармации*. – 2013. – № 18. – С. 26-31.

2. Ахадов, Ш. В. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симптоадrenalовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии / Ш. В. Ахадов, Т. Г. Талалаева, С. Н. Хорева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 10-15.

3. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты [Текст] / В. В. Киреева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – №10. – С.64-68.

4. Дегтярева, А. Э. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии: факты и противоречия / А. Э. Дегтярева, Н. В. Хайтович, Л. В. Натрус // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2015. – №. 1. – С. 81-86.

5. Максимов, В. Н. Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции [Текст] / В. Н. Максимов, П. С. Орлов, С.

К. Мамютина // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – №10. – С.73-76.

6. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 23 (12). – С. 131-142.

7. Павлова, О. С. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Т. В. Горбат // *Артериальная гипертензия*. – 2016. – Т. 22. – №. 3. – С. 253-262.

8. Пасиешвили, Т. М. Частота аллельного полиморфизма T-786C промотора гена эндотелиальной NO синтазы у больных бронхиальной астмой и ожирением [Текст] / Т. М. Пасиешвили // *Укр. терапевтичний журнал*. – 2014. – №2. – С. 75-79.

9. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью / В. И. Целуйко, Т. Р. Брегвадзе, Н. Е. Мищук, З. С. Вашакидзе // *Укр. кардіологічний журнал*. – 2013. – №4. – С. 21-24.

10. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome [Text] / Т. Y. Zotova [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2016. – Vol.161, № 3. – P.334-338.

11. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1- Converting Enzyme (ACE) I / D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy [Text] / V. Kolovou [et al.] // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2015. – №.9. – P. 118-126.

12. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / W. Wang, L. Li, Z. Zhou [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.

13. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism was not associated with acute coronary syndrome in an iranian population / N. Delshad, M. Ghayour-Mobarhan, H. Mirzaei [et al.] // *Iranian Red Crescent Med. J.* – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. e23942.

14. Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T) polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients [Text] / Mariam M. Shamaa [et al.] // *The Egyptian Heart Journal*. – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 1-5.

15. Konukoglu, D. Endothelial dysfunction and hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 511-540.

16. Rossier, C. Bernard The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective [Text] / Bernard C. Rossier, M. Bochud, O. Devuyst // *Physiology*. – 2017. – Vol.32, № 2. – P.112-125.

17. Wang, Y. J. *The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis [Text] / Y. J. Wang, Y. Pan // Journal Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2014. – Vol.15, № 3. – P. 294-300.*

#### Резюме

**Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Джоджуа Р.А.** Особенности клинического течения гипертонической болезни, ассоциированной с генетическим полиморфизмом.

В работе проведен анализ генетического полиморфизма у больных гипертонической болезнью молодого возраста. Генетический полиморфизм установлен у 69,4% больных. Особенности гипертензивного синдрома у больных с генетически ассоциированными вариантами заболевания являются ранний дебют гипертензивного синдрома, более частое возникновение заболевания у мужчин и более быстрые темпы прогрессирования гипертензии. Частота достижения целевого уровня давления у лиц с генетическим полиморфизмом не превышает 50%. В подгруппе А чаще, чем в подгруппе Б и группе сравнения фиксировались случаи гипертензивных кризов, в т.ч. осложненных. Течение гипертензивного синдрома сопровождалось неоптимальным снижением артериального давления и преобладанием ночного варианта гипертензии. Включение в комплексную лечебную программу гипоксии-гиперокситерапии позволило не только достоверно повысить частоту достижения целевых уровней давления и уменьшить частоту гипертензивных кризов, но и гармонизировать суточные колебания давления и приблизить их к физиологическим биоритмам.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, генетический полиморфизм, лица молодого возраста, клинические варианты, эффективность лечения.

#### Summary

**Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Jodjua R.A.** *Features of the clinical course of hypertonic disease associated with genetic polymorphism.*

The paper analyzes the genetic polymorphism in patients with hypertension of a young age. Genetic polymorphism was found in 69.4% of patients. The features of hypertensive syndrome in patients with genetically associated variants of the disease are the early onset of hypertensive syndrome, the more frequent occurrence of the disease in men and the faster rate of progression of hypertension. The frequency of reaching the target level of pressure in individuals with genetic polymorphism does not exceed 50%. In subgroup A, more often than in subgroup B and the comparison group, cases of hypertensive crises were recorded, including complicated. The course of hypertensive syndrome was accompanied by a non-optimal decrease in blood pressure and the prevalence of nighttime hypertension. The inclusion of hypoxo-hyperoxytherapy into the comprehensive treatment program allowed not only significantly increasing the frequency of reaching target pressure levels and reducing the frequency of hypertensive crises, but also harmonizing daily pressure fluctuations and bringing them closer to physiological biorhythms.

**Key words:** hypertension, genetic polymorphism, young people, clinical options, treatment effectiveness.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Н. Колчин*

## **ДИНАМИКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИТЕРАПИИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА**

**Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Н.Ю. Паниева**

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

### **Введение**

Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2-2,0%, субклинического - до 10% у женщин и до 3% у мужчин [17].

Артериальная гипертензия (АГ) у больных гипотиреозом является чаще типичным заболеванием, чем исключением, поскольку встречается в 20-50% случаев [15]. Оптимальная заместительная тирокси-терапия у 40-70% больных способствует снижению, стабилизации и даже нормализации кровообращения миокарда, а в ряде случаев и артериального давления (АД). Традиционно АГ при гипотиреозе характеризуют как преимущественно диастолическую.

Классическим и хорошо изученным проявлением висцерального поражения является микседематозное сердце, наличие которого во многом маскирует другие кардиоваскулярные патологии, в том числе хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), а клинические проявления кардиального синдрома и патологические нарушения на ЭКГ зачастую ошибочно трактуются как проявления «эндокринного сердца», а не ИБС. Учитывая схожесть ЭКГ-нарушений при микседеме и при ИБС, нередко на практике бывает затруднительно разграничить эти два разных заболевания. Ряд авторов указывает на сочетанные формы, но подчеркивает, такую возможность только в период декомпенсации тиреоидного обмена, когда микседематозные изменения как клинически, так и электрокардиографически «наслаиваются» на имеющиеся коронарные.

В клинике внутренних болезней гипокси-гиперокситерапия (ГГТ) делает лишь первые шаги, направленные на коррекцию потенциально обратимых механизмов, участвующих в

процессах повреждения/спазма артериальной стенки. Вместе с тем, уже доказано, что ГТТ обладает комплексом положительных кардиотропных и вазотропных эффектов (противоишемическим, антигипертензивным, вазопротективным, антитромботическим), что может по-видимому применяться у кардиологической категории больных, в том числе и при сочетанной кардиоэндокринной патологии [14, 16]. Неизученным является ее влияние на состояние функции щитовидной железы. Предлагаемые результаты исследования будут способствовать раскрытию новых звеньев патогенеза заболевания и поиску эффективной коррекции патологических изменений.

**Цель исследования** заключалась в анализе влияния комбинированного медикаментозно-ГТТ лечения на параметры и суточную вариабельность АД у гипертензивных больных стенокардией на фоне гипотиреоза.

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

Скрининг пациентов, отбор, их последующее лечение и проведение сеансов ГТТ проводились врачом-кардиологом совместно с врачом-эндокринологом учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

В исследование были включены 95 больных первичным гипотиреозом. Критерии включения: возраст от 40 до 65 лет, субклиническое (легкое) или среднетяжелое (медикаментозно компенсированное) течение первичного гипотиреоза, гипотиреоз как следствие хронического аутоиммунного тиреоидита, АГ 1-2 стадии и 1-3 степени, опережающая во времени начало эндокринопатии, наличие клинических, электрокардиографических и нагрузочных критериев, подтверждающих наличие стенокардии напряжения, письменное согласие на добровольное участие в проекте. Критерии исключения – возраст до 40 и старше 65 лет, тяжелое течение микседемы, послеоперационный (вторичный) гипотиреоз, рак щитовидной железы, микседематозное сердце (микседематозная кардиопатия), артериальная гипертензия 3 стадии с признаками органического поражения органов мишеней, симптоматический характер гипертензии, непереносимость компонентов лечебной программы, сахарный диабет.

Методом случайной выборки пациенты разделены на две однотипные по полу ( $\chi^2=0,4$ ,  $p=0,66$ ), возрасту ( $t=1,8$ ,  $p=0,41$ ), длительности кардиоишемического ( $t=1,2$ ,  $p=0,73$ ), гипертензивного ( $t=0,8$ ,

$p=0,85$ ) и микседематозного ( $t=2,3$ ,  $p=0,14$ ) синдромов и тяжести их проявлений группы наблюдения, первая из которых ( $n=44$ ) получала только стандартную терапию (тироксин, ингибитор АПФ/сартан, нитрат/сиднофарм, бета-адреноблокатор, продленный антагонист кальция, статины, антиагрегант). Вторая группа ( $n=46$ ) дополнительно к такому же самому медикаментозному лечению получала 20-ти дневные сеансы ПТТ (гипокси-гипероксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия).

В процессе проведения обследования выполняли ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия). Для верификации стенокардии проводили холтеровское мониторирование ЭКГ с нагрузочными (лестничными) пробами и оценкой вариабельности АД (кардиомонитор «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)). В некоторых клинически спорных случаях проводили велоэргометрию (ВЭМ) в положении большого сидя, непрерывно ступенеподобно при возрастающей нагрузке, начиная с 25 Вт (дальнейшее увеличение мощности на 25 Вт каждые 3 минуты). При этом обязательно учитывали, как субъективное самочувствие и общее состояние пациента, так и данные ЭКГ-мониторинга в режиме реального времени. При отсутствии клинических и ЭКГ-критериев прекращения теста, основным показателем для окончания данной пробы считали достижения намеченной субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (85% от максимальной аэробной ЧСС). Пробу считали отрицательной при отсутствии патологических изменений на ЭКГ и клинических признаков стенокардии при субмаксимальной нагрузке. Результаты пробы расценивали как «сомнительные» или «неопределенные» при появлении депрессии сегмента ST <2 мм от изоэлектрической линии, инверсии зубца Т в отдельных отведениях, появлении двухфазных ( $\pm$ ) зубцов Т, появлении экстрасистол (1 экстрасистола к 10 нормальных не экстрасистолических комплексов). При невозможности выполнить ВЭМ, использовали чреспищеводную электрокардиостимуляцию, которая позволяла более точно верифицировать наличие стенокардии и оценить ее функциональный класс. Для этого использовали биполярный электрод ПЭДСП-2 и кардиостимулятор “Servocard SC 100 T-Hellige” (Германия). Исследование начинали с частоты 100 импульсов в минуту, ступенеобразно увеличивая ее каждую минуту на 15 импульсов до частоты 160 имп/минуту (продолжительность стимуляции на последней ступени составляла 2 минуты) или появления критериев прекращения пробы.

При этом получали параметры времени восстановления функции синусового узла, скорректированное время восстановления функции синусового узла, время синоатриальной проводимости, точку Венкебаха, определяли наличие, длительность и количество ишемических эпизодов и пароксизмальных нарушений ритма сердца.

Больным 2-ой групп перед началом курса ГТТ определяли индивидуальную чувствительность к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом ЧСС и насыщения гемоглобина кислородом (SaO<sub>2</sub>). Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. На нос одевали зажим. Время задержки регистрировали по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный; свыше 50 сек – результат хороший/достаточный. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие его значения свидетельствуют о негативной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O<sub>2</sub> (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении стандартной интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо», тренировки начинаются с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Все параметры оценивали дважды – до начала лечения и через 20 дней.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ для статистического анализа «Statistica 6.0». Нормальность распределения анализировали в тесте Колмогоров-Смирнова. Для сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t). Сопоставление количественных показателей между зависимыми выборками осуществляли при помощи парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Для равнения качественных показателей определяли величину  $\chi^2$ . Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). За уровень значимости (p) принимали величину  $p < 0,05$ .

### Полученные результаты и их обсуждение

Некоторые показатели суточной вариабельности АД представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Некоторые показатели суточной вариабельности артериального давления до и после лечения у больных первичным гипотиреозом и у здоровых (M $\pm$ m, мм рт. ст.)

Показатели	Здоровые (n=30)	Этапы обследования	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=46)
Среднесуточное систолическое, мм рт.ст.	127,9 $\pm$ 1,2	I II	161,3 $\pm$ 1,9 <sup>2</sup> 143,2 $\pm$ 0,6 <sup>23</sup>	163,4 $\pm$ 1,9 <sup>2</sup> 130,1 $\pm$ 0,8 <sup>123</sup>
Среднесуточное диастолическое, мм рт.ст.	77,0 $\pm$ 1,7	I II	112,7 $\pm$ 1,4 <sup>2</sup> 102,5 $\pm$ 1,3 <sup>23</sup>	113,0 $\pm$ 1,6 <sup>2</sup> 94,8 $\pm$ 1,2 <sup>123</sup>
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт.ст.	50,8 $\pm$ 1,3	I II	46,2 $\pm$ 1,2 <sup>2</sup> 52,4 $\pm$ 0,7 <sup>3</sup>	46,8 $\pm$ 1,5 <sup>2</sup> 57,0 $\pm$ 0,8 <sup>123</sup>
Процент достижения оптимальных цифр АД	100	I II	3(6,8) <sup>2</sup> 18(40,9) <sup>23</sup>	3(6,5) <sup>2</sup> 24(52,3) <sup>213</sup>

**Примечания** (в табл. 1-2): этапы обследования: до лечения и через 20 дней; <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны.

Исходные величины среднесуточного АД у больных достоверно отличались от здоровых в большую сторону. В процессе динамического 20-ти дневного лечения в группах больных отмечено довольно активное статистически достоверное снижение давления на 18,1 и 33,3 мм рт.ст. соответственно. Среднесуточное АД также достоверно превосходило значения группы здоровых на 35,0 и 36,0 мм рт.ст. соответственно. Следует отметить, что у больных стартовые значения АД соответствовали диастолической гипертензии с низким уровнем пульсового давления, что может свидетельствовать по крайней мере о двух преобладающих механизмах гипертензивного синдрома при гипотиреозе. С одной стороны, о процессах относительного сужения просвета артерий за счет отека, а с другой, за счет периферического спазма. В этом контексте, более активное снижение и систолического, и диастолического АД можно рассматривать с позиции позитивного влияния ГТТ на величину периферического сосудистого сопротивления. Как известно, одним из главных механизмов, лежащих в основе антигипертензивного эффекта ГТТ является активация функции сосудистого эндотелия и восстановление высвобождения оксида азота сосудистой стенкой, обладающего мощным вазодилатирующим эффектом [13].

Частота достижения оптимальных значений давления до и после лечения (на I и II этапе) в 1-ой группе составила 6,8 и 40,9% соответственно. Во 2-ой группе частота этого же показателя равнялась 6,5 и 52,3% соответственно (различия до и после лечения, а также между группами больных по результатам оценки эффективности лечения статистически достоверны). Во 2-о группе разница между группами составила 11,4%.

При анализе исходных параметров суточной вариабельности АД оказалось, что в группе здоровых у 83,3% больных имел место Dipper тип, а у 16,7% - Non-dipper. В 1-ой группе наблюдения исходно Dipper тип был у 6,8%, Non-dipper - у 79,5%, Night-peaker - у 13,6%. В процессе 20-ти дневного лечения отмечено увеличение частоты Dipper типа на 11,4%. За счет такой «дислокации» пациентов из категории Non-dipper в Dipper, численность Non-dipper пациентов после лечения сократилась на 11,3%, а частота Night-peaker не изменилась. Во 2-ой группе наблюдения при исходном исследовании частота Dipper типа равнялась 6,5%, а после 20-ти дневного лечения - 21,9% (разница 17,4%). Частота Non-dipper типа, напро-

тив, снизилась с 78,3% до лечения до 54,3% после (различия 24,0%). Произошло довольно активное перераспределение больных между указанными категориями. При этом основная часть из пациентов «переместилась» в Dipper и незначительная в Over (hyper)-dipper. При сравнении частоты разных типов variability АД оказалось, что во 2-ой группе на 5,7% стало больше Dipper пациентов и на 13,9% Non-dipper. В этой группе в отличие от 1-ой группы появились пациенты Over (hyper)-dipper типа (6,5%) variability АД.

Таблица 2

**Типы суточной variability артериального давления до и после лечения у больных первичным гипотиреозом и у здоровых (M±m, мм рт. ст.)**

Типы суточной variability АД	Здоровые (n=30)	Этапы обследования	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=46)
Dipper	25(83,3%)	I	3(6,8%) <sup>2</sup>	3(6,5%) <sup>2</sup>
		II	8(18,2%) <sup>23</sup>	11(23,9%) <sup>23</sup>
Non-dipper	5(16,7%)	I	35(79,5%) <sup>2</sup>	36(78,3%) <sup>2</sup>
		II	30(68,2%) <sup>23</sup>	25(54,3%) <sup>123</sup>
Over (hyper)-dipper	-	I	-	-
		II	-	3(6,5%)
Night-peaker	-	I	6(13,6%)	7(15,2%)
		II	6(13,6%)	7(15,2%)

С учетом значительного превалирования в клинике внутренних болезней коморбидной и мультиморбидной патологии и появлении новых немедикаментозных возможностей проведения коррекции некоторых кардиоэндокринных показателей, мы сочли важным более подробно остановиться на некоторых механизмах и эффектах ГТТ у такой категории больных. В периоды создаваемой гипероксии в процессе проведения сеанса ГТТ происходит быстрое восстановление сатурации крови кислородом и более выраженная, чем при нормоксической реоксигенации, индукция активных форм кислорода, необходимых для запуска каскада редокс-сигнального пути [11]. Это приводит к значимому синтезу защитных внутриклеточных белковых молекул, главным образом с антиоксидантной функцией (ферменты антиоксидантной защиты, железосвязывающие белки, белки теплового шока) [10]. При использовании ГТТ продемонстрированы более выраженные мембран-стабилизирующие эффекты, существенное повышение

устойчивости миокарда, мозга и почек, а также уровня антиоксидантной защиты, переносимости физических нагрузок в результате адаптации к гипоксии по сравнению со стандартной нормобарической интервальной гипокситерапией [9].

Механизмы адаптации к гипоксии при выполнении ГТТ состоят в усилении способности тканевых ферментов утилизировать кислород, поддерживать достаточно высокий уровень окислительных процессов и осуществлять вопреки гипоксемии нормальный синтез АТФ; более эффективном использовании энергии окислительных процессов (в частности, в ткани миокарда и головного мозга установлено повышение интенсивности окислительного фосфорилирования за счет большего сопряжения этого процесса с окислением); усилении процессов бескислородного освобождения энергии при помощи гликолиза (последний активизируется продуктами распада АТФ и ослаблением ингибирующего влияния АТФ на ключевые ферменты гликолиза) [8].

Важным моментом воздействия на организм гипокси-гиперокситерапии является длительная адаптация к гипоксии, результатом которой являются качественные изменения конечного фермента дыхательной цепи - цитохромоксидазы, а возможно, и других дыхательных ферментов, в результате чего повышается их сродство/аффинность к кислороду [7]. Другой механизм адаптации к гипоксии заключается в увеличении количества дыхательных ферментов и мощности системы митохондрий путем увеличения количества митохондрий [6].

В объяснении патогенеза этих явлений предполагается следующая цепь, некоторые звенья которой установлены, а другие еще требуют дальнейшего изучения. Начальным звеном является торможение окисления и окислительного ресинтеза аденозинтрифосфорной кислоты при недостатке кислорода. В результате этого в клетке уменьшается количество макроэргов и соответственно увеличивается количество продуктов их распада. Масса митохондрий увеличивается, а это означает увеличение числа дыхательных цепей. Таким путем восстанавливается или увеличивается способность клетки вырабатывать энергию вопреки недостатку кислорода в притекающей крови. Описанные процессы происходят главным образом в органах с наиболее интенсивной адаптационной гиперфункцией при гипоксии, т.е. ответственных за транспорт кислорода (легкие,

сердце, дыхательные мышцы, эритробластический росток костного мозга), а также наиболее страдающих от недостатка кислорода (кора большого мозга, нейроны дыхательного центра) [4]. В этих же органах увеличивается синтез структурных белков, приводящий к развитию последующей гиперплазии и гипертрофии [5]. Таким образом, длительная гиперфункция систем транспорта и утилизации кислорода получает при гипоксии пластическое и энергетическое обеспечение. Эта фундаментальная перемена на клеточном уровне меняет характер адаптационного процесса при гипоксии. Расточительная гиперфункция внешнего дыхания, сердца и кровотока становится излишней. Развивается устойчивая и экономная адаптация. Повышению устойчивости тканей к гипоксии способствует активизация гипоталамо-гипофизарной системы и коры надпочечных желез. Важным является и возникновение/усиление активности гипоталамической зоны относительно активации синтеза житоovidной железой тиреоидных гормонов. Стимуляция образования глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников активизируют некоторые ферменты дыхательной цепи, стабилизируют мембраны лизосом [3]. При разных видах гипоксии соотношение между описанными реакциями может быть различным. Так, при дыхательной и циркуляторной гипоксии ограничены возможности приспособления в системе внешнего дыхания и кровообращения. При тканевой гипоксии не эффективны приспособительные явления в системе транспорта кислорода. Действие прерывистой нормобарической гипоксии повышает адаптационные возможности организма, улучшая состояние симпатoadренальной, калликреин-кининовой и кардиореспираторной систем. Опыта проведения ГТТ у кардиологического контингента больных еще явно недостаточно, однако накопленный большой опыт проведения курса (20-30 сеансов) прерывистой нормобарической гипокситерапии у пациентов с АГ показывает активацию калликреин-кининовой системы, что выражается в ограничении чрезмерного накопления калликреина, повышении его неактивного предшественника - прекаликреина и снижении ингибиторов калликреина [2]. Гипокситерапия способствует нормализации баланса между ферментами-антагонистами в калликреин-кининовой системы не за счет активного перехода прекаликреина в калликреин, а за счет снижения ингибиторного звена при сохранении резервных возможностей

гуморальной системы, что приводит к достоверному снижению АД у пациентов при артериальной гипертензии [2]. Адаптация к прерывистой нормобарической гипоксии вызывает улучшение показателей кинетики кислородного метаболизма у пациентов с артериальной гипертензией преимущественно за счет ускорения процессов потребления кислорода тканями [7]. Происходит увеличение всех показателей, отражающих скорость потребления кислорода организмом: времени исчерпания запасов кислорода, времени исчерпания половины запасов кислорода, константы скорости потребления кислорода. Уменьшение критической концентрации кислорода в интерстициальном пространстве также свидетельствует об увеличении функциональных резервов клеток после адаптации к гипоксии. Косвенно это может указывать на улучшение кровотока в микроциркуляторном русле за счет новообразования капилляров, раскрытия ранее не функционировавших сосудов и снижения структурного компонента сосудистого сопротивления, являющегося одним из важных патогенетических механизмов формирования гипертензии у больных гипотиреозом [6].

В основе повышения сопротивления кровотоку при преимущественно диастолической АГ у больных гипотиреозом лежит сужение просвета сосудов не только в результате повышения тонуса прекапиллярных сфинктеров, но и вследствие структурной перестройки сосудистой стенки, стеноза морфологически измененных сосудов, наличия микроаневризм, агрегации эритроцитов, появления стазов [2].

Комплексное лечение, включающее медикаментозную терапию и курс адаптации к гипобарической гипоксии, также улучшает показатели микроциркуляции, по сравнению с обычной медикаментозной терапией [1]. В результате происходит нормализация соотношения диаметров соответствующих артериол и венул у пациентов с артериальной гипертензией II ст., также исчезает периваскулярный отек и увеличивается калибр сосудов микроциркуляторного русла. У пациентов с АГ III ст. отмечено увеличение калибра сосудов микроциркуляторного русла, при значительном уменьшении сладж-феномена, исчезновении периваскулярного отека и микротромбозов [9].

Важным у больных с кардиоваскулярной патологией и ИБС у лиц с гипотиреозом является влияние ГТТ на показатели липидного обмена. Показано, что адаптация к гипоксии предотвращает как артериальную гипотонию, так и артериальную гипертензию

у генетически предрасположенных крыс. Возможно это связано с нормализацией NO-зависимых реакций сосудов. У жителей высокогорья содержание атерогенных фракций липопротеинов в крови достоверно ниже, чем у жителей низин: гиперхолестеринемия в первом случае имела место в 0,4%, во втором - в 3,2% ( $p < 0,05$ ). На снижение содержания общего холестерина и его атерогенных фракций в отдаленные сроки после проведения курса гипобаротерапии указывают ряд авторов [6, 12, 14].

Как известно, в основе подавляющего числа больных первичным гипотиреозом лежат процессы хронического аутоиммунного воспаления, чаще протекающего мало или бессимптомно. Адаптация к прерывистой барокамерной гипоксии стимулирует функциональную активность мононуклеарных фагоцитов, их кислородзависимый и кислороднезависимый метаболизм и тем самым препятствует образованию пенистых клеток – морфологического субстрата атеросклеротических бляшек. Гипоксические тренировки усиливают спонтанную регрессию атеросклеротических изменений [9]. При субклинической тиреоидной дисфункции выявлены также изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета [14]. После гипокситерапии наблюдались положительные сдвиги иммунологических показателей. Выявлено увеличение количества исходно сниженных общих Т-лимфоцитов (CD3+) и CD8+-клеток, уменьшение уровня исходно повышенных Т-хелперов (CD4+), нормализация иммунорегуляторного индекса. При исследовании показателей гуморального иммунитета в динамике отмечено снижение исходно повышенного количества общих В-лимфоцитов (CD20+). Констатировано уменьшение уровня сывороточных IgA, IgM, IgG и циркулирующих иммунных комплексов. Значительно снизилась после 30-ти дневных сеансов гипокситерапии и концентрация антитиреоидных антител, повышенный титр которых является следствием иммунологических нарушений [13]. Выявленные изменения иммунологических показателей у лиц с субклинической тиреоидной дисфункцией говорят о том, что нарушения иммунного гомеостаза формируются уже на ранних доклинических этапах заболевания.

В целом гормонально- иммунологическая динамика, наблюдаемая у больных с субклинической тиреоидной дисфункцией после нормобарической интервальной гипоксической тренировки, свидетельствует о целесообразности ее применения в виде монотерапии

при начинающемся гипо- и гипертиреозе с целью предотвращения манифестации заболевания в клинически выраженную форму.

### **Выводы**

1. АГ у больных стенокардией с сопутствующим гипотиреозом характеризуется низким пульсовым давлением с низкой (6,7%) частотой оптимального АД.

2. 20-ти дневная медикаментозная терапия не позволила в большинстве случаев достичь целевых (оптимальных) цифр как систолического, так и диастолического давления.

3. 20-ти дневная комбинированная медикаментозно-ГТТ позволила более эффективно контролировать АД, что проявилось как в виде более интенсивного понижения систолического и диастолического давления, так и более частого достижения целевого уровня (52,3% против 40,9% в группе сравнения).

4. Исходные показатели суточной вариабельности АД свидетельствуют о том, что у гипертензивной больной стенокардии на фоне гипотиреоза развивается преимущественно диастолическая дневная гипертензия с неоптимальным (недостаточным) понижением давления.

5. Медикаментозная терапия в 1-ой группе наблюдения привела к увеличению числа Dіppег больных и уменьшению численности Non-dіppег, однако все же комбинация такого лекарственного лечения с сеансами ГТТ оказалась более эффективной в плане реверсии физиологического колебания давления в течение суток.

6. ГТТ как компонент комплексной антигипертензивной лечебной программы позволяет повысить антигипертензивный потенциал лекарственного лечения.

### **Литература**

1. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии улучшает когнитивные функции и физическую выносливость у пожилых / У. Байер, О. С. Глазачев, Р. Ликар, М. Бурчер и др. // Успехи геронтологии. – 2017. – №2. – С. 255-261.

2. Било, Е. Е. Динамика показателей симпатоадреналовой и калликрен-кининовой системы при действии прерывистой нормобарической гипокситерапии у больных артериальной гипертензией / Е. Е. Било, А. Я. Чижов, В. И. Потиевская // Технологии живых систем. – 2009. – Т. 6. – №6. – С.73-76.

3. Братик, А. В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте / А. В. Братик, Т. Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – №1. – С. 12-18.

4. Бурых, Э. А. Компенсаторные и адаптационные перестройки в системе дыхания у человека при остром гипоксическом воздействии // Физиология человека. – 2009, Т. 35. – №3. – С. 82-93.
5. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией / Л. Г. Гелис, Т. А. Дубовик, А. Н. Новиков и др. // Кардиология в Беларуси. – 2013, № 5 (30). – С. 19-38.
6. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии / В. О. Самойлов, А. Л. Максимов, Е. Б. Филиппова и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2014. – №4(48). – С. 158-163.
7. Глазачев, О. С. Гипоксически-гипероксические тренировки в спорте: восстановление работоспособности и аэробной выносливости / О. С. Глазачев, Е. Н. Дудник, Л. А. Ярцева // Медико-биологические проблемы спорта. – 2018. – №3. – С. 36-39.
8. Диверт, В. Э. Кардиореспираторные реакции при нарастающей нормобарической ингаляционной гипоксии у здорового человека / В. Э. Диверт, С. Г. Кривошеков // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, №4. – С. 82-92.
9. Игнатенко, Г. А. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция у молодых больных гипертонической болезнью и стабильной стенокардией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – №4. – С. 26-29.
10. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. – Витебск: ВГМУ, 2015. – 150 с.
11. Кардиореабилитация [Текст] : практ. рук. / пер. с англ. под ред. Дж. Ниебауэра. – М.: Логосфера, 2012. – 328 с.
12. Карбокситерапия – альтернатива традиционной фармакотерапии / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, М. В. Зупанец [и др.] // Клінічна фармація. – 2016. – № 1. – С. 12–17.
13. Коркушко, О. В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей / О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, В. Б. Шатило // Проблемы старения и долголетия. – 2004. – № 2. – С. 155–161.
14. Николаева, А. Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. – Витебск: ВГМУ, 2015. – 150 с.
15. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации // Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов // Москва, из-во Силиция Полиграф. – 2010. – 593 с.
16. Серебровская, Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Серебровская, В. Б. Шатило // Кровообращение и гемостаз. – 2014. – №1-2. – С. 13-33.

17. Харченко, Е. П. Артериальная гипертония: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения [Текст] / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 100-104.

#### Резюме

**Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Паниева Н.Ю.** Динамика вариабельности артериального давления под влиянием гипоксии-гиперокситерапии у гипертензивных больных стенокардией на фоне гипотиреоза.

Артериальная гипертензия у больных стенокардией с сопутствующим гипотиреозом характеризуется низким пульсовым давлением и малой (6,7%) частотой достижения оптимального (целевого) артериального давления. Двадцатидневная медикаментозная терапия не позволила в большинстве случаев достичь целевых (оптимальных) цифр как систолического, так и диастолического давления (40,9%). Двадцатидневная комбинированная медикаментозно-гипоксии-гиперокситерапия позволила более эффективно контролировать давление, что проявилось как в виде более интенсивного понижения систолического и диастолического давления до нормативных значений, так и более частого достижения целевого уровня (52,3%). У гипертензивных больных стенокардией на фоне сопутствующего гипотиреоза развивается преимущественно диастолическая дневная гипертензия с неоптимальным (недостаточным) понижением давления. Медикаментозная терапия в 1-ой группе наблюдения приводила к увеличению числа Dipper больных и уменьшению численности Non-dipper, однако все же комбинация такого же лекарственного лечения с сеансами гипоксии-гиперокситерапии оказалась более эффективной, поскольку позволила потенцировать антигипертензивный эффект лекарственного лечения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стенокардия, гипотиреоз, динамика вариабельности артериального давления.

#### Summary

**Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Panieva N.Yu.** Dynamics of variability of arterial pressure under the influence of hypoxia-hyperoxytherapy in hypertensive patients with angina in the background of hypothyroidism.

Arterial hypertension in patients with angina pectoris with concomitant hypothyroidism is characterized by low pulse pressure with a low (6.7%) frequency of optimal blood pressure. Twenty-day drug therapy did not allow in most cases to achieve the target (optimal) figures for both systolic and diastolic pressure (40.9%). The twenty-day combined drug-hypoxia-hyperoxytherapy made it possible to more effectively control the pressure, which manifested itself both in the form of a more intense decrease in systolic and diastolic pressure, and more frequent achievement of the target level (52.3%). Initial indicators of diurnal pressure variability indicate that a hypertensive patient with angina pectoris develops diastolic daytime hypertension with non-optimal (insufficient) decrease in pressure against the background of hypothyroidism. Drug therapy in the 1st observation group led to an increase in the number of Dipper patients and a decrease in the number of Non-dipper, however, the combination of such drug treatment with sessions of hypoxia-hyperoxytherapy was more effective. Hypoxia-hyperoxytherapy as a component of a comprehensive antihypertensive treatment program can increase the antihypertensive potential of drug treatment.

**Key words:** arterial hypertension, angina pectoris, hypothyroidism, dynamics of blood pressure variability.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Н. Колчин*

**УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
ТИРОЦИТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ****С.А. Кащенко, Д.В. Мосин***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Эндокринная и иммунная системы находятся в тесном взаимодействии [1, 11]. В частности, гормоны щитовидной железы стимулируют рост и развитие тканей, влияют на процессы адаптации организма и состояние иммунокомпетентных клеток, оказывая воздействие на течение иммунных реакций: активизируют фагоцитарную активность лейкоцитов, стимулируют созревание и дифференцировку моноцитов, регулируют функцию натуральных киллеров, усиливают реакции гуморального иммунитета. Наряду с этим стоит учитывать и особенности динамики структуры щитовидной железы на различных этапах онтогенеза, особенно в критические периоды развития, а также высокую подверженность органа влиянию факторов внешней среды, что сказывается на реализации компенсаторно-приспособительных реакций организма [2, 10].

В то же время для лечения значительного контингента больных с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями используются иммуносупрессивные препараты и цитостатики, оказывающие угнетающее влияние в том числе и на щитовидную железу, что проявляется структурными изменениями органа. Тем не менее, вопросу морфо-реактивности щитовидной железы при иммуносупрессии посвящено относительно небольшое количество работ, результаты которых порой довольно неоднозначны. Одним из цитостатических препаратов, получивших в последнее время широкое распространение, является «Метотрексат» - антиметаболит, антагонист фолиевой кислоты.

**Цель исследования** - изучить ультрамикроскопические изменения структуры щитовидной железы лабораторных животных при иммуносупрессии, индуцированной метотрексатом, в различные сроки после прекращения введения препарата.

## Материал и методы исследования

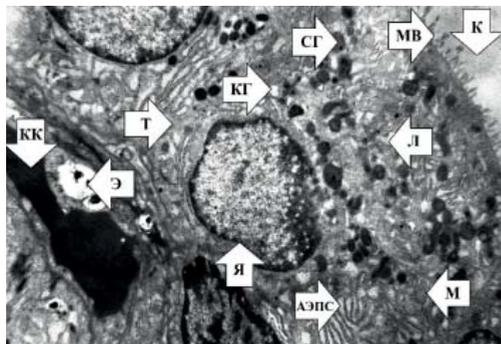
Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах-самцах молодого возраста репродуктивного периода с массой тела 180-220 г, которые были разделены на 2 группы по 12 животных. Для моделирования иммуносупрессии животным I группы был однократно внутримышечно введен метотрексат в дозировке 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела; II группы – эквивалентные объемы 0,9% раствора NaCl. Дозировка препарата рассчитывалась с учетом константы видовой устойчивости, рекомендованной Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевыми [3]. Животных выводили из эксперимента на 7 и 30 сутки после окончания введения препарата. При работе с животными руководствовались Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [4].

Для исследования на субмикроскопическом уровне вырезали ткань щитовидной железы объемом 1 мм<sup>3</sup> с дальнейшим погружением ее в 2,5% раствор глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере с pH 7,2-7,4 по Karnowsky на 24 часа при температуре 4°C. В последующем материал перемещали в 1% четырехокись осмия на 1 час по Pallade. После обезвоживания в этаноле и абсолютном ацетоне материал заливали смесью эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полимеризацию проводили при температуре 56°C в течение 36 часов. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон», контрастировали в растворе по Reynolds и изучали под электронным микроскопом EM-125. Полученные материалы документировали в виде негативных и позитивных фотоотпечатков. Определяли высоту (нм) и количество (на 1 мкм) микроворсинок на апикальной поверхности клеток фолликулов, высоту тироцитов (мкм), количество ядрышек, толщину стенок капилляров (мкм). Вычисляли относительную площадь (%), занимаемую эухроматином, органеллами и включениями.

Полученные данные обрабатывали с использованием лицензионной компьютерной программы «StatSoft Statistica v6.0». Применялись методы параметрической статистики, так как с помощью критерия Шапиро-Уилка было установлено нормальное распределение показателей в выборке. Используя критерий Стьюдента-Фишера определяли достоверность различий между показателями экспериментальной и контрольной группы, достоверной считали вероятность ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

## Полученные результаты и их обсуждение

При ультрамикроскопическом исследовании щитовидной железы контрольной группы животных структура органа была представлена фолликулами, стенка которых состояла из типичных тироцитов высотой  $11,63 \pm 0,51$  мкм, лежащих в один слой на базальной мембране (рис. 1).

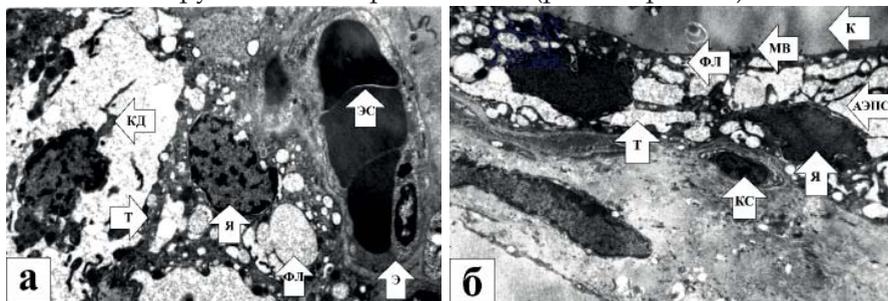


**Рис. 1.** Ультраструктура фрагмента щитовидной железы крысы контрольной группы на 7 сутки наблюдения. Участок стенки фолликула с кубическими тироцитами. Т - тироцит, Я - ядро, АЭПС - агранулярная эндоплазматическая сеть, М - митохондрии, КГ - комплекс Гольджи, СГ - секреторные гранулы, Л - лизосомы, МВ - микроворсинки, К - коллоид, Э - эндотелиоцит, КК - кровеносный капилляр. Увеличение  $\times 4000$ .

Полость фолликула заполнена гомогенным коллоидом средней электронной плотности, в сторону которого направлялись множественные микроворсинки, расположенные на апикальной поверхности тироцитов: на 7 сутки количество микроворсинок составило  $3,35 \pm 0,12$  на 1 мкм, средняя высота -  $790 \pm 120$  нм, на 30 сутки -  $3,24 \pm 0,29$  микроворсинок с высотой  $763 \pm 107$  нм. Эпителий фолликулов был преимущественно кубическим, но встречались и призматические клетки. Ядра тироцитов округлые, с неровной поверхностью, расположены ближе к базальной мембране, содержали по одному, реже по два ядрышка. Гетерохроматин выявлялся по периферии ядра в виде узкой полоски, на 7 и 30 сутки занимал соответственно  $16,39 \pm 0,79\%$  и  $14,06 \pm 0,63\%$  площади ядра, эухроматин локализовался диффузно в центре и был сильно разрежен, на его долю приходилось соответственно  $67,94 \pm 3,24\%$  и  $68,79 \pm 3,25\%$ . В цитоплазме клеток по периферии кариолеммы определялась хорошо развитая агранулярная эндоплазматическая сеть, занимающая на 7 сутки  $40,31 \pm 1,10\%$  площади тироцитов и на 30 сутки  $41,77 \pm 1,05\%$ , каналцы которой образовывали параллельные ряды, а также умеренно выраженная гранулярная - с неравномерным скоплением рибосом на наружных мембранах. Комплекс Гольджи был хорошо

выражен и локализовался над ядром в апикальной части клетки в виде уплощенных цистерн, крупных вакуолей и микропузырьков. Имелось большое количество секреторных гранул и лизосом различной электронной плотности. Митохондрии выявлялись во всех частях тироцитов, особенно по периферии комплекса Гольджи, имели палочковидную форму и хорошо выраженные кристы, были заполнены гомогенным мелкозернистым матриксом.

При изучении щитовидной железы группы животных, получавших метотрексат, наиболее выраженные изменения отмечались на 7 сутки. Так, стенки фолликулов органа были тоньше таковых контрольной группы на 26,07% за счет уплощения тироцитов, среди которых встречались единичные темные деформированные клетки с деструктивными органеллами (рис. 2а, рис. 2б).

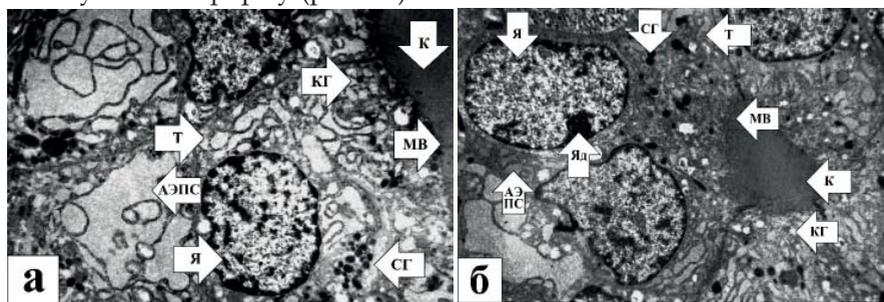


**Рис. 2.** Ультраструктура фрагмента щитовидной железы крысы на 7 сутки наблюдения после введения иммуносупрессора. а – разрушающийся тироцит; б – участок стенки фолликула с плоскими тироцитами. Т – тироцит, Я – ядро, АЭПС – агранулярная эндоплазматическая сеть, ФЛ – фаголизосомы, МВ – микроворсинки, К – коллоид, КД – клеточный детрит, КС – кровеносный сосуд, ЭС – кровеносный сосуд с феноменом эритроцитарного сладжа, Э – эндотелиоцит. Увеличение  $\times 4000$ .

В остальных случаях контуры ядер зачастую были неровными, с множественными инвагинациями, содержание эухроматина уменьшалось на 29,07%, ядрышки отсутствовали в 27,09% тироцитов, в то же время электронная плотность нуклеоплазмы была высокой. Количество митохондрий, комплекса Гольджи и секреторных гранул резко уменьшалось (на 19,03%, 24,11% и 45,33%, соответственно), однако происходило расширение канальцев агранулярной эндоплазматической сети, занимающей в среднем 37,02% площади тироцитов. Большинство органелл были вакуолизированы, в связи с чем определить их вид не представлялось возможным, имелись

единичные фаголизосомы. Микроворсинки на апикальной поверхности тироцитов укорачивались более чем в 2 раза, их количество снижалось на 56,81%. Коллоид фолликулов был неоднородным, повышенной электронной плотности, отмечалось наличие клеточного детрита и множественных резорбционных вакуолей. В расположенных вокруг фолликулов капиллярах наблюдалось утолщение стенки на 26,14% и феномен эритроцитарного сладжа, что, несомненно, отражалось на состоянии тироцитов.

На 30 сутки после введения иммуносупрессора всё еще встречались отличия ультраструктуры тироцитов сравнительно с контрольной группой животных, однако, они уже были не настолько резкими. Так, клетки фолликулов приобретали кубическую или близкую к ней форму (рис. 3а).



**Рис. 3.** Ультраструктура фрагмента щитовидной железы крысы на 30 сутки наблюдения после введения иммуносупрессора. а - тироциты с расширенной ГЭПС. б - микрофолликул. Т - тироцит, Я - ядро, Яд - ядрышко, АЭПС - агранулярная эндоплазматическая сеть, КГ - комплекс Гольджи, СГ - секреторные гранулы, МВ - микроворсинки, К - коллоид. Увеличение  $\times 4000$ .

На апикальной поверхности тироцитов количество и высота микроворсинок возрастали - различие с контрольной группой составило 38,51% и 12,06% соответственно, что свидетельствует о поступлении тироглобулина в полость фолликула. Ядра клеток имели преимущественно округлую форму, небольшую численность инвагинаций и четкие контуры, содержание эухроматина в кариоплазме возрастало до  $59,03 \pm 2,17\%$ , гетерохроматин занимал в среднем  $20,17 \pm 0,83\%$  и локализовался неподалеку от внутренней мембраны кариолеммы, зачастую выявлялось одно ядрышко. В цитоплазме наблюдалось значительное увеличение количества агранулярной эндоплазматической сети, занимающей в среднем

43,09±1,27% площади тироцитов, особенно в базальной части клеток, и резкое расширение ее цистерн, заполненных содержимым с низкой электронной плотностью. Комплекс Гольджи располагался между ядром и апикальной поверхностью клеток, его цистерны были расширены. Количество секреторных гранул и лизосом возрастало. Коллоид – гомогенный, со средней электронной плотностью и единичными резорбционными вакуолями. Кровеносные капилляры расширены, в просвете некоторых имелись эритроциты. Отмечалось появление клеточных островков и микрофолликулов (рис. 3б).

Изменения ультраструктуры щитовидной железы, выявленные на 7 сутки наблюдения после использования иммуносупрессора, свидетельствуют об угнетении функции органа, что может быть объяснено механизмом действия метотрексата, оказывающего мультифакторный эффект на внутриклеточный метаболизм [5]. Препарат не только конкурирует с физиологическими фолатами за транспорт внутрь тироцитов и дальнейший метаболизм, но оказывает и таргетное ингибирующее действие на ферменты, участвующие в синтезе и репарации ДНК, в частности, дигидрофолатредуктазу, являющуюся ключевым компонентом фолатного обмена, что в дальнейшем реализуется антипролиферативным эффектом метотрексата [6, 7]. Наряду с этим, угнетающее действие на орган может быть реализовано посредством нарушения баланса между синтезом, выведением в полость фолликула содержимого секреторных гранул и резорбцией тиреоглобулина в сторону преобладания синтетических процессов, а также замедлением трансмембранного переноса тироглобулина [8]. В то же время опубликованы результаты научных исследований, указывающие на цитотоксическое действие циклофосфамида на иной эндокринный орган – предстательную железу, обусловленное непосредственным воздействием препарата на железисто-стромальные компоненты паренхимы [9]. Постепенная нормализация ультраструктуры тироцитов фолликулов, выявленная на 30 сутки, связана, вероятно, не только с особенностями фармакокинетики иммуносупрессора, но и с развитием адаптационных и регенеративных изменений в структуре органа.

### **Выводы**

1. Однократное введение иммуносупрессора «Метотрексат» в дозировке 10 мг/м<sup>2</sup> белым беспородным крысам-самцам вызывает активную реакцию щитовидной железы.

2. В ответ на введение метотрексата на ранних сроках наблюдения (7 сутки) выявлены достоверные изменения ультраструктуры

тироцитов фолликулов, в частности, генетического и синтетического аппаратов, что свидетельствует об угнетении органа и объясняется особенностями фармакодинамики препарата.

3. На поздних сроках (30 сутки) после введения иммуносупрессора происходит постепенное восстановление ультраструктуры клеток фолликулов, которое может быть объяснено процессами адаптации и регенерации. Однако, отличия, по сравнению с состоянием тироцитов контрольной группы животных, остаются статистически значимыми.

4. Полученные данные вызывают интерес к изучению ультраструктуры тироцитов фолликулов в условиях иммуностимуляции и иммуносупрессии, что будет освещено в дальнейших публикациях.

#### *Литература*

1. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология: истоки, будни и перспективы. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммунореабилитации / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17. – № 3. – С. 165-175.

2. Удочкина Л.А. Экспериментальное выявление критических периодов в развитии щитовидной железы / Л.А. Удочкина // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 7. – С. 47-48.

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

4. Директива 2010/63/ЕУ Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях // НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными». – Санкт-Петербург, 2012. – 48 с.

5. Невожай Д.В. Современные представления о механизме противоопухолевого действия метотрексата и устойчивости к нему / Д.В. Невожай, Р. Будзыньская, У. Каньская, [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С.12-16.

6. Рыкова Ю.А. Ультраструктурная характеристика щитовидной железы крыс под воздействием экзогенной хронической гипертермии средней степени / Ю.А. Рыкова, О.Ю. Вовк // GEORGIAN MEDICAL NEWS. – 2018. – № 11 (284). – С. 124-127.

7. Царева О.А. Изменения лизосомального аппарата в различных клетках щитовидной железы у крыс в эксперименте / О.А. Царева, М.А. Рахманкина // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4. – № 3. – С. 129-130.

8. Следнева Ю.П. Изменения ультраструктуры фолликулярных эпителиоцитов щитовидной железы крыс в пубертатном периоде, обусловленные длительным воздействием низких доз эндокринного дисрапто-

ра дихлордифенилтрихлорэтана / Ю.П. Следнева, Н.В. Яглова, В.В. Яглов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2016. – Т. 6. – № 3. – С. 113-118.

9. Кащенко С.А. Изменения строения предстательной железы крыс репродуктивного возраста в условиях иммуносупрессии / С.А. Кащенко, А.А. Захаров // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35. – № 3. – С. 79-86.

10. Shukuya M. Exergetic aspect of human thermal comfort and adaptation / M. Shukuya // Sustainable Houses and Living in the Hot-Humid Climates of Asia. – 2018. – P. 123-129.

11. Sotelo J. The nervous and the immune systems: conspicuous physiological analogies / J. Sotelo // Journal of Comparative Physiology A. – 2015. – Vol. 201. – № 2. – P. 185-194.

### Резюме

**Кащенко С.А., Мосин Д.В.** Ультрамикроскопические изменения тироцитов лабораторных животных при экспериментальной иммуносупрессии.

Целью настоящего исследования было изучение ультрамикроскопических изменений структуры щитовидной железы лабораторных животных при метотрексат-индуцированной иммуносупрессии на различных сроках наблюдения. Эксперимент выполнен на 24 белых беспородных крысах-самцах, разделенных на 2 группы. Иммуносупрессию моделировали путем однократного внутримышечного введения метотрексата в дозировке 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Животные контрольной группы получали эквивалентные объемы 0,9% раствора натрия хлорида по той же схеме. Выводили из эксперимента животных на 7 и 30 сутки с последующим извлечением долей щитовидной железы и их ультрамикроскопическим изучением. На ранних сроках после введения иммуносупрессора (7 сутки) выявлены изменения тироцитов, свидетельствующие об активной реакции со стороны органа и угнетении его функции, связанной с действием метотрексата на синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. На поздних сроках (30 сутки) отмечалось постепенное восстановление ультраструктуры тироцитов, не достигающее, однако, полной нормализации.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, иммуносупрессия, метотрексат, ультраструктура, тироцит.

### Summary

**Kashchenko S.A., Mosin D.V.** Ultramicroscopic changes of the thyroid cells of laboratory animals at experimental immunosuppression.

The aim was to study ultramicroscopic changes in the structure of the thyroid gland of laboratory animals at Methotrexate-induced immunosuppression in different periods of observation. The experiment was carried out on 24 white male rats divided into 2 groups. Immunosuppression was modeled by a single intramuscular injection of Methotrexate at a dose of 10 µg/m<sup>2</sup> of the body surface. Animals of the control group received equivalent volumes of 0.9% Sodium chloride solution according to the same scheme. The animals were taken out from the experiment at 7 and 30 days, followed by extraction of the lobes of the thyroid gland and ultramicroscopic study. In the early stages after the introduction of immunosuppressor (7 days) there were revealed changes in thyrocytes, indicating thyroid active reaction and inhibition of its function, associated with the action of Methotrexate on the synthesis, DNA repair and cell mitosis. In the later stages (30 days) a gradual recovery of the ultrastructure of the thyrocytes was observed, not reaching, however, full normalization.

**Key words:** thyroid, immunosuppression, methotrexate, ultrastructure, thyrocyte.

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

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ

Т.В. Мироненко, А.В. Гончар, П.Д. Бахтояров,  
Е.В. Воскобойникова

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТОГО ЛУКИ»

### Введение

Миастению относят к хроническим аутоиммунным заболеваниям, обусловленным синтезом антител, направленных к структурам пре- и постсинаптических мембран, миоглобину, кальциевым каналам [7, 9, 15]. В последнее время наметилась тенденция к росту данного заболевания, появлению прозерин-резистентных форм, в связи с чем миастения привлекает к себе внимание врачей многих специальностей [5, 10, 14]. Разносторонний интерес к миастении обусловлен тем, что при данном заболевании развивается поражение самой универсальной и значимой функции в жизнедеятельности человека – двигательной. Заболевание проявляется патологической утомляемостью отдельных мышечных групп, либо всей скелетной мускулатуры. Прогрессирование миастении проводит вначале к ограниченной трудовой деятельности, ранней инвалидности, а при вовлечении в патологический процесс глоточной, кардиальной, дыхательной мускулатуры появляется и угроза жизни пациента [2,6,8,12]. Миастению отличает хроническое прогрессирующее течение, при котором возникает стойкая дисфункция иммунной системы, нейро-эндокринные расстройства, изменяется работа внутренних органов – сердца, легких [1,3,4,11,13].

У пациентов с миастенией остается недостаточно изученным состояние функциональной активности миокарда, бронхо-легочного аппарата, их соотношение с показателями биоэлектрической активности головного мозга, клиническими формами миастении.

В этой связи, **целью** настоящего исследования явилось определение характера нейро-соматических расстройств у пациентов с различными формами-миастении.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 103 пациента с миастенией в возрасте от 20 до 62 лет, из них 77 (74,8%) женщин и 26 (25,2%) мужчин, находившихся на лечении в неврологическом отделении республикой клинической больнице г. Луганска (ЛНР) с 2015-2020 годы.

Средний возраст обследуемых составил  $40,7 \pm 19,3$  лет. Пациенты были распределены в 2 группы. В I группу вошли 56 больных с генерализированной формой миастении, во II группу, соответственно – 47 особ с локальной формой (бульбарная, глазная, глоточно – лицевая). Контрольную группу составили 30 человек, практически здоровых. Диагноз миастении устанавливали в соответствии с классификацией, предложенной Гехтом Б.М. и Ильиной Н.А. (1982) и дополненной Пономаревой Е.М. (2002). В исследование не включались пациенты с декомпенсированной патологией внутренних органов, злокачественными опухолями вилочковой железы, симптоматической миастенией, осложненным аллергологическим анамнезом.

В процессе наблюдений использовали традиционное клинико – неврологическое обследование, инструментальные (ЭКГ, ЭХО-КС, УЗИ органов брюшной полости, спирография), нейрофизиологические (ЭНМГ, КЭЭГ), статические методы исследования. Всем пациентам выполнялась СКТ органов средостения.

## Полученные результаты и их обсуждение

Среди «пусковых» - провоцирующих факторов, вызвавших развитие миастении у наших пациентов, были: инфекционные заболевания – 30 (29%), стрессовые ситуации 15 (14%), другие аутоиммунные заболевания - 8 (8%), травмы конечностей - 6 (6%), у женщин – беременность, роды - 17 (17%) и 27 обследованных (26%) не могут указать причину заболевания.

Был проведен анализ субъективных симптомов миастении у пациентов основных групп и определены их особенности. Так, у пациентов I группы преобладали жалобы на слабость век (94,7% больных,  $p < 0,01$ ), в сравнении с пациентами II группы (76,8%) двоение в глазах (87,3% и 70,4% , соответственно группам,  $p < 0,01$ ), общую слабость (95,7%; 23,6%,  $p < 0,001$ ) изменения голоса (65,8%; 29,7%;  $p < 0,001$ ), затруднение жевания (48,4%; 28,5%;  $p < 0,01$ ), глотания (47,1%; 26,8% ;  $p < 0,01$ ), затрудненное дыхание (28,7%; 21,7%;  $p < 0,05$ ).

При исследовании неврологического статуса также у пациентов I группы имели место особенности клинических проявлений миастении. У них чаще наблюдался птоз в сравнении с обследованными

II группы (соответственно группам 94,7% и 76,8%,  $p < 0,01$ ) генерализованное снижение мышечного тонуса (67,8%; 18,7%;  $p < 0,001$ ), дисфония (65,8% и 33,8%,  $p < 0,001$ ), дисфагия (47,1% и 26,8%,  $p < 0,01$ ), асимметрия носогубных складок (45,9% и 30,1%,  $p < 0,05$ ), снижение сухожильных рефлексов (44,7% и 8,7%,  $p < 0,001$ ), частые мышечные гипо- атрофии конечностей (29,6% и 8,7%,  $p < 0,001$ ).

В свою очередь, во II группе обследуемых в сравнении с I, преобладали ограничения движения глазных яблок (71,4% во второй группе и 58,3% в первой,  $p < 0,01$ ), косоглазие, соответственно группам (73,5% и 64,8%,  $p < 0,01$ ), улыбка «урчание» (23,6% и 12,3%,  $p < 0,01$ ). Среднее значение мышечной силы в бальной системе в обеих группах составили  $3,7 \pm 0,5$  в руках и  $4,1 \pm 0,6$  баллов в ногах. Миастенические кризы наблюдались преимущественно у пациентов I группы.

Среди нейросоматических расстройств у больных обеих групп наблюдались дисфункция сердечно-сосудистой (56%), дыхательной (43%) систем. По данным ЭКГ у пациентов обеих групп имели место следующие изменения: синусовый ритм – 66 (65,4%), у 26 (25,9%) – синусовая тахикардия, у 19 (18,2%) – синусовая брадикардия, чаще всего синусовая аритмия – у 37 (35,8%), вегетативная дисфункция синусового узла у 30 (28,8%). У обследуемых с генерализованной формой миастении (I группа) изменения на ЭКГ оказались более выраженными, в сравнении со II группой и контролем. Имели место экстрасистолия (54,5% больных,  $p < 0,05$  и 32,4% соответственно,  $p < 0,01$ ; 7% человек,  $p < 0,01$ ), синусовая аритмия (40,9% больных,  $p < 0,01$ ; 21,7% больных,  $p < 0,01$ ; и 13,3% особ,  $p < 0,01$ ); синусовая брадикардия (22,7% больных,  $p < 0,01$ ; 8,7% больных,  $p < 0,01$ , 6,7% особ,  $p < 0,01$ ); атриовентрикулярная блокада I степени (13,6% больных,  $p < 0,01$ ; 8,1% больных,  $p < 0,01$ ; и 4,3% человек,  $p < 0,01$ )

При ЭХО-ЭГ также была выявлена патология миокарда у 36 (35%) пациентов I группы и у 15 (14%) II группы. У обследуемых обеих групп диагностировались метаболическая кардиомиопатия (38,6% и 13,5% соответственно,  $p < 0,001$ ), уплотнение створок клапанов (22,7% и 13% пациентов соответственно группам,  $p < 0,01$ ), изменения показателей артериального давления при миастении наблюдалось также у пациентов обеих групп. Так, имела место артериальная гипотензия – 42 (43,7%) случаях в пределах 90/60 – 105/80 мм рт.ст., реже наблюдалась артериальная гипертензия в пределах 140/100-160/90 мм рт. ст. у 11 (11,4%) пациентов, у 50 (51,2%) обследуемых артериальное давление было нормальным и составляло 110-120/70-80 мм рт.ст.

Расстройства со стороны бронхо-легочной системы регистрировались у 43% пациентов обеих групп, в том числе в I группе диагностировалось в 22 (21,2%) случаях и во II группе – в 15 (14,4%) наблюдений.

Дыхательные расстройства, наблюдаемые у пациентов 2-х групп были разнообразными в виде острых респираторных заболеваний (53,3%), обструктивного бронхита (16,2%), необструктивного бронхита (20,4%), пневмонии (8,1%). При обследовании дыхательной системы выявлены нарушения функции, снижение толерантности к физическим нагрузкам, которые наблюдались при всех формах миастении, но наиболее выраженными и убедительными оказались у пациентов с генерализованной формой (87,8%,  $p < 0,001$ ).

Основными клиническими проявлениями дыхательных расстройств у пациентов с миастенией была одышка в покое (12%), одышка при физической нагрузке (72,6%), поверхностное или дискоординированное дыхание (58%), сокращение времени задержки дыхания на вдохе и выдохе (80%), ограничение экскурсии грудной клетки ( $2,2 \pm 0,72$  см). Функция внешнего дыхания у обследуемых, особенно с генерализованной формой характеризовалась значительными изменениями (30-60% от нормы). Они более проявлялись в фазе инспирации в виде уменьшения ЖЕЛ и ДЖЕЛ (соответственно у 98% и 74%,  $p < 0,01$  пациентов), показателя МВЛ (81% и 60%,  $p < 0,01$ ), максимальной пиковой скорости ЖЕЛ (98% обследованных).

Острые дыхательные расстройства, как ранние проявления миастении, мы встретили только у 2 - х (2%) больных. Следует отметить, что пароксизмы нарушения дыхания преобладали у 8 (8%) пациентов с плоточно – лицевой формой миастении.

Исследование желудочно-кишечного тракта было выполнено 68 (66%) пациентам из обеих групп, патологические изменения были обнаружены в 28 (27%) наблюдениях. Достоверно чаще встречалась дисфункция желчевыводящих путей -11 (10%), реже имели место случаи хронического холецистита, хронического панкреатита.

УЗИ органов брюшной полости было проведено всеми обследуемыми, изменение, при этом обнаружены у 60 (58%) пациентов в виде изменения в протоках печени и поджелудочной железы -30 (28%), гипокинезии желчного пузыря -11 (10%).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с миастенией присутствует своеобразная полиорганная дисфункция, свидетельствующая о диффузном генерализованном нарушении нервно-

мышечной проводимости с вовлечением многочисленных групп поперечно – полосатой мускулатуры и гладких мышц внутренних органов.

В качестве диагностического теста всем пациентам с миастенией проводилась прозеринавая проба, оказавшаяся позитивной в 95% наблюдениях и в 5% случаев – негативной, что свидетельствует о наличии резистентности к антихолинэстеразным препаратам.

Кроме того, СКТ органов средостения было выполнено также всем пациентам с миастенией и диагностирована у 10% обследованных тимомы. Диагноз миастении был подтвержден при ЭНМГ. Установлено, что при выраженном снижении мышечной силы в конечностях, величина декремента амплитуды М-ответа была достоверно увеличена ( $p < 0,001$ ) у пациентов I группы ( $39,15 \pm 22,23\%$ ) в сравнении с обследуемыми II группы ( $16,04 \pm 14,67\%$ ). В нашем исследовании у больных основных групп количество полифазных двигательных единиц в дельтовидных мышцах превышало 5% и составило при локальной форме миастении  $36,04 \pm 25,41\%$ , а при генерализованной форме –  $43,5 \pm 21,64\%$  в сравнении с контролем –  $27,1 \pm 16,35\%$  ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что среднее значение количества полифазных двигательных единиц в дельтовидных мышцах у пациентов с генерализованной формой миастении достоверно превышало аналогичные показатели при локальной форме.

При исследовании нейроимиджа пациентов с миастенией было проведено КЭЭГ исследование. У 64 (62,5%) обследованных наблюдалось снижение биоэлектрической активности головного мозга легкой и умеренной степени выраженности, дисфункция срединных структур, медленная очаговая активность в  $\delta$  и  $\theta$ -диапазоне регистрировалась у 27 (25,9%) больных. У 11 (10,5%) пациентов с миастенией на КЭЭГ во всех отведениях определялась дезорганизация  $\theta$ -ритма, пароксизмальные, высокоамплитудные (гиперсинхронные) группы медленных волн, частотой 5-6 кол/сек.

Кроме того, регистрировались умеренно выраженные общемозговые изменения в 28 (26,9%) случаях, которые сочетались с дисфункцией срединных структур головного мозга. При проведении нейрофизиологического обследования у пациентов с генерализованной формой миастении 2 раза чаще, чем при локальной форме находили изменения на КЭЭГ ( $p < 0,001$ ). Так, значительно чаще регистрировали дисфункцию стволовых отделов мозга, очаговые изменения в коре больших полушарий, а в 5 (4,8%) случаях отметили повышение судорожной готовности.

## Выводы

1. На основании проведенного исследования установлено, что развитие локальной формы миастении сопровождается стационарным и медленно прогрессирующим течением, умеренной выраженностью двигательных расстройств, умеренными кардиоваскулярными и дыхательными нарушениями, незначительным изменением биоэлектрической активности головного мозга.

2. В свою очередь, при генерализованной форме миастении имеет место острый дебют болезни, её прогрессивное, иногда злокачественное клиническое течение, значительная выраженность двигательных расстройств, более частые кардиоваскулярные и дыхательные нарушения, формирование очаговой и судорожной активности в головном мозге.

## Литература

1. Бордаков С.М. Лечение миастении с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции : автореф. дис. канд. мед. н. / С.М. Бордаков, 2016. – 20 с.

2. Бойко В.В. Современные взгляды на диагностику и лечение миастении / В.В. Бойко, Н.П. Волошина, О.П. Егоркина // *Нейро News*. -2009. -№1. – С. 50-53.

3. Ветшев П.С. Хирургическое лечение тимом у больных генерализованной миастенией / П.С. Ветшев, Л.И. Ипполитов, Д.М. Мергизлова // *Хирургия*. - 2003. - № 10. – С. 15-20.

4. Косачев В.Д. Метод ранней диагностики локальных форм миастении / В.Д. Косачев, Н.М. Жулев, А.В. Лосев // *Клиническая медицина*. - 2006. -№5. – С. 25-27.

5. Мироненко Т.В. К вопросу о патогенезе миастении (обзор литературы) / Т.В. Мироненко, Л.Н. Кузьмина // *Международн. неврологический журнал*. - 2009. - №7 (29). – С.39-41.

6. Романова Т.В. Миастения с ранним и поздним началом заболевания / Т.В. Романов, И.Е. Поверенова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. - 2016. – Т.12, №2. – С. 287-289.

7. Санадзе А.Т. Миастения / А.Т. Санадзе // *Неврология. Национальное руководство* / Е.И. Гусев, А.Н.Коновалов, В.И.Скворцова, А.Б. Гехт. – М: ГЭОТАР, 2009. – 105 с.

8. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы / А.Г. Санадзе. – М: Литера, 2012. – 250 с.

9. Сепп Е.К. Миастения / Е.К. Сепп, В.Б. Ланцова. *Миастения*, 2010. -112 с.

10. Смолин А.И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении / А.И.Смолин // *Сибирский медицинский журнал*. - 2013. - № 3. - С. 12-14.

11. Чемордаков И.А. Современный взгляд на клинику и диагностику миастении / И.А. Чемордаков, В.А. Куташов // *Молодой ученый*. - 2015. - № 19. – С.311-313.

12. Aarli J.A. *Titin thymoma and myasthenia gravis* / J.A. Aarli // *Arch. Neurol.* - 2001. - V.8/№7. - P. 869-870.

13. Kondo K. *Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma* / K. Kondo, Y. Monden // *Eur. Cardiothorac Surg.* - 2005. - V.28. - P.22-25.

14. Lindstrom F. *Acetylcholine receptors in health and disease* / F. Lindstrom // *Molecular Neurobiology.* - 2000. - №23. - P.453-477.

15. Rena O. *World health organization histologic classification an independent prognostic factor in resected thymomas* / O. Rena, E. Papalia, Y. Maggi // *Lung Cancer.* -2005. - V.50. - P. 59-66.

### Резюме

**Мироненко Т.В, Гончар А.В., Бахтояров П.Д., Воскобойникова Е.В.** *Клинико-диагностические особенности нейросоматических расстройств у пациентов с миастенией.*

Было проведено клинико-неврологическое наблюдение за 103 пациентами с миастенией с использованием общеклинических, инструментальных, нейрофизиологических, нейровизуализационных, статистических методов исследования. Установлено, что у пациентов с миастенией наблюдаются изменения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которые проявляются слабостью сердечной мышцы, расстройством ритма, атриовентрикулярными блокадами, одышкой, симптомами бронхита, пневмонии. Указанные соматические нарушения наиболее выражены при генерализованной форме миастении. Отмечено, что у пациентов с миастенией определяются изменения биоэлектрической активности головного мозга легкой и умеренной степени выраженности, появление очаговой медленно волновой и пароксизмальной активности, которые также прогрессируют при генерализованной форме заболевания. Можно предположить, что висцеральная недостаточность при миастении обусловлена не только прогрессирующей слабостью поперечно - полосатой и гладкой мускулатуры, но и изменением вегетативной регуляции со стороны стволово - срединных структур головного мозга.

**Ключевые слова:** миастения, нейро-соматические расстройства, клиника.

### Summary

**Mironenko T.V., Gonchar A.V., Bakhtoyarov P.D., Voskoboynikova E.V.** *Clinical and diagnostic features of neurosomatic disorders in patients with myasthenia gravis.*

Clinical and neurological monitoring of 103 patients with myasthenia gravis was performed using general clinical, instrumental, neurophysiological, neuroimaging, and static research methods. It was found that in patients with myasthenia gravis there are changes in the functioning of the cardiovascular and respiratory systems, which are manifested by weakness of the heart muscle, rhythm disturbances, atrioventricular blocks, shortness of breath, symptoms of bronchitis, pneumonia. Open somatic disorders are most pronounced in the generalized form of myasthenia gravis. It was noted that in patients with myasthenia gravis there are changes in the bioelectric activity of the brain with pronounced severity of mild to moderate severity, the appearance of focal slow and paroxysmal activity, which also progress with a generalized form of the disease. It can be assumed that visceral insufficiency in myasthenia gravis is caused not only by progressive weakness of the striated and smooth muscles, but also by a change in autonomic regulation from the side of the stem - mid structures of the brain.

**Key words:** myasthenia gravis, neurosomatic disorders, clinic.

*Рецензент: к.мед.н., доц. В.Н. Василенко*

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ  
СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ПОЗДНЕМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ  
СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ  
ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО - МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

**Т.В. Мироненко, В.В. Синявский, А.П. Сидоренко**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Широкое распространение легких черепно-мозговых повреждений, неуклонный рост травматизма в мире, определяют все возрастающий интерес исследователей к изучению этой проблемы. Острота вопроса объясняется тем, что головной мозг отличается высокой чувствительностью к травматическому воздействию, даже при лёгкой черепно-мозговой травме (ЛЧМТ).

Потому такая большая его «ранимость» при травме, развитие заболевания преимущественно в молодом, наиболее работоспособном возрасте, создают условия для значительного экономического ущерба и позволяют считать эту проблему актуальной [3,7,14]. Многие аспекты этой сложной проблемы, касающиеся диагностики, клинического и трудового прогноза больных после ЛЧМТ остаются недостаточно изученными. Проведенные катамнестические исследования показали, что у больных различного возраста через несколько лет после ЛЧМТ в 50-60 % наблюдений отмечаются разнообразные, иногда инвалидизирующие последствия [2,11,13,18,19].

Хотя эти процессы в ряде случаев стабилизируются, но нередко они и прогрессируют, формируя травматическую болезнь головного мозга [5,9,17]. Важность изучения данной проблемы заключается еще в том, что она затрагивает нарушение функциональной дееспособности головного мозга и в первую очередь, структур лимбико-ретикулярного комплекса. В литературе имеются указания на связь клинических симптомов последствий ЛЧМТ с поражением гипоталамуса, ретикулярной формации, неспецифических структур базально-стволового уровня [4,8,16,20]. Однако определение конкретного патоморфологического субстрата в патогенезе отдельных

синдромов, в частности, позднего эпилептического синдрома (ПЭС) ещё не нашло своего глубокого освещения в литературе.

**Цель исследования:** разработка клиничко - нейрофизиологических критериев развития ПЭС у пациентов в отдалённые сроки после ЛЧМТ.

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

Обследованы 101 пациент (71 мужчина и 30 женщин), перенесших лёгкую ЧМТ, которые находились на стационарном лечении в неврологических отделениях больницы МВД и Республиканской клинической больницы г. Луганска (ЛНР) за период с 2015 по 2019 г.г., в возрасте 25-56 лет (средний возраст –  $29,4 \pm 13,8$  года) и 30 здоровых лиц аналогичного возраста. Пациенты были распределены в 2 основные группы в зависимости от возраста. I группу составили 65 обследуемых (64,4 %) в возрасте 25-45 лет и II – соответственно 36 (35,6 %) человек в возрасте 46-56 лет. 64 (63,4 %) пострадавших перенесли сотрясение головного мозга и 37 (36,6 %) – ушиб головного мозга легкой степени. Критерием включения в исследование было наличие ЧМТ в анамнезе, приступов эпилепсии, возникших спустя 1 год и более, после нее, молодой возраст (30-45 лет) пострадавших, отсутствие каких-либо перенесенных ранее заболеваний ЦНС, длительность эпилептического припадка до 3-5 минут с наличием постприступного состояния до 24 часов.

Критерием исключения были лица в возрасте 56 лет и более, страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ЦНС.

Обследование пациентов проводили, согласно классификации Коновалова А.Н. и Лихтермана Л.Б. [12] в отдалённом периоде заболевания, спустя 6 месяцев и более после неё.

В процессе наблюдения за пациентами использовали традиционные клиничко - неврологические, нейрофизиологические (КЭЭГ с топоселективным картированием), нейровизуализационные (СКТ, МРТ головного мозга) и статистические методы исследования. Было проведено целенаправленное изучение состояния вегетативной нервной системы с использованием методик Вейна А.М. [1] для определения вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности.

Проводили углублённый анализ характера пароксизмов, их продолжительности, оценивали время и последовательность восстановления неврологических расстройств с использованием рекомендаций международной лиги борьбы с эпилепсией.

### Полученные результаты и их обсуждение

Общая характеристика пострадавших представлена в таблице 1, из которой следует, что основными по этиологии ЛЧМТ были производственная (связанная с исполнением служебных обязанностей) и бытовая травмы (соответственно 71 и 47%), а по локализации преобладали воздействия на височные и теменные области (38 и 51%).

Таблица 1

**Общая характеристика пациентов**

Общие данные	Количество пациентов		Характер закрытой ЧМТ			
			Сотрясение головного мозга		Ушиб головного мозга I степени	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Периоды болезни						
а) 6-12 мес.	43	42,6	26	25,7	17	16,8
б) более 12 мес.	58	57,4	38	37,6	20	19,8
2. Виды травм						
а) производственная	49	48,5	30	29,8	19	18,7
б) транспортная	12	11,9	7	6,9	5	5,0
в) бытовая	29	28,7	27	26,7	2	2,0
г) спортивная	11	10,9	6	5,9	5	5,0
3. Локализация травм						
а) височная	25	24,8	18	17,8	7	6,9
б) затылочная	21	20,8	14	13,9	7	6,9
в) теменная	35	34,7	19	18,8	16	15,8
г) лобная	13	12,8	9	8,9	4	4,0
д) диффузная	7	6,9	4	4,0	3	3,0

Факторами риска у обследованных пациентов, которые способствовали проявлению эпилептических припадков в отдаленные сроки ЛЧМТ, были: артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, ранний церебральный ангиоатеросклероз (таблица 2), отсутствие адекватного лечения в остром периоде заболевания, вредные привычки.

## Факторы риска посттравматической эпилепсии

Факторы риска	Количество пациентов, абсолютное (%)	Клинические формы эпилепсии, абсолютные(%) показатели		
		Бессудорожная	Судорожная	Абсансы
Начальные проявления церебрального атеросклероза	18 (17,8)	8 (7,9)	4 (4,0)	6 (5,9)
Тахикардия синусовая	19 (18,8)	11 (10,9)	4 (4,0)	4 (4,0)
Вредные привычки	17 (16,8)	9 (8,9)	6 (5,9)	2 (2,0)
Артериальная гипертензия	21 (20,8)	7 (6,9)	9 (8,9)	5 (4,9)
Стрессы	14 (13,9)	9 (8,9)	3 (3,0)	2 (2,0)
Вегетативная дисфункция	12 (11,9)	8 (8,0)	1 (0,9)	3 (3,0)
Всего	101 (100)	52 (51,5)	27 (26,7)	22 (21,8)

Среди ведущих субъективных симптомов в обеих группах преобладали жалобы на головную боль чаще пульсирующего характера (24,0 % и 25,0 % соответственно группам исследования), снижение памяти (61,2 % и 82,8 %), инициативы (70,9 % и 55,6 %), волевых функций (62,1 % и 55,5 %), внимания (61,2 % и 80,6 %).

Среди других субъективных симптомов не менее редким во всех возрастных категориях было извращение формулы сна, проявляющиеся сонливостью днём и бессонницей ночью (29,8 %, 10 %).

У пациентов с эпилептическим синдромом имели место жалобы на пароксизмы, субъективная структура которых менялась. Так, среди формулы пароксизмов наблюдался фокальный тип припадков в виде ощущения искр перед глазами (соответственно в 12,1 % и 14,0 % наблюдений), мышечной слабости (соответственно 12,3 % и 14,5 % случаев), ощущения онемения в одной половине тела (5,6 % и 9,8 %) с последующей сонливостью, пароксизмы сердцебиений в сочетании с одышкой, общей потливостью (22,2 % и 35,7% случаев).

Вызывает интерес преобладание жалоб у пострадавших на переходящую болезненную утомляемость в одной из конечностей (19,4 % и 23,2 %), дрожание (соответственно 16,2 % и 44,9 %), периодическую позную установку большого пальца кисти (15 % и 21 %) чаще слева, усиливающуюся после эмоциональной или физической нагрузок.

возможно связанные с дисфункцией лобных и подкорковых отделов мозга. Кроме того, у наших пациентов были жалобы на приступы, сопровождающиеся выключением сознания, судорогами в мышцах конечностей, прикусом языка, непроизвольным мочеиспусканием (10,1 % и 14 % пациентов) и приступы кратковременных судорог, онемений в одной конечности на фоне сохраненного сознания (17,5% и 20,1%).

Среди объективных признаков заболевания, одно из ведущих мест занимали неврозоподобные проявления, объединённые в следующие синдромы: астено-невротический (соответственно в группах обследования 28,0 % и 36,0% наблюдений), ипохондрический (23,0 % и 24,0 %) и конверсионный (11,0% и 12,0 % случаев). У пациентов II группы наблюдались изменения поведенческой реакции в виде немотивированной злобности (27,3 %), снижения инициативы (54 %), снижения памяти на текущие события (51,8 %). Среди поражения краниальных нервов редкими были симптомы зрительных расстройств в виде снижения зрения и изменением границ полей зрения (9 % и 14 %). Глазодвигательные расстройства были частыми в обеих группах исследования (18,0 % и 22,0%). У каждого второго больного обнаружено снижение акта конвергенции. Регресс, глазодвигательных расстройств, как правило, наступал медленно, особенно у пациентов II группы ( $p < 0,01$ ). Весьма частым оказалось и одностороннее снижение функции нижней части мимической мускулатуры лица (43 % и 45 % наблюдений, соответственно группам) с медленным восстановлением также во II группе ( $p < 0,001$ ).

Общими для двух групп обследованных были изменения со стороны VIII пары краниальных нервов в виде несистемного головокружения, ассиметричного оптикинетического нистагма (27 % и 36 %). Они сочетались с положительными координаторными пробами, такими как пальценосовая (27 % и 36 %), коленнопяточная (29 % и 35 %), адиадохокинезом (35 % и 40 %), легкой атаксией в пробе Ромберга (40 % и 49 %) с ассиметрией по сторонам ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ).

Сенсорные расстройства, наряду с типичным топографическим представительством, характеризовались и атипичными проявлениями пятнисто-мозаичного типа (14,5 % и 16,0 %). Вегетативные расстройства чаще носили перманентный характер (артериальная гипертензия – 18,9 % и 41,0 % наблюдений, кардиалгии – 16,9 % и 34,5 %). Обращают на себя внимание и нейроэндокринные расстройства (сахарный диабет – 4,0 % и 8,0 % наблюдений; дистиреоз – 23,0 % и 17,0 %; ожирение – 13,3 % и 15,0 %; импотенция – 14,0 % и 14,5 %).

В структуре эпилептического синдрома у обследуемых I группы доминировали фокальные судорожные припадки (17,0 %) тонико-клонического типа, в 5,0 % случаях – атонические абсансы, в 12,0 % наблюдений регистрировались вторичные генерализованные эпилептические припадки.

У пациентов II группы чаще, чем в I группе, наблюдался цефалгический синдром, который имел признаки венозно-ликворной дисциркуляции (45 % наблюдений), также наблюдалась головная боль напряжения (15 %).

Был проведен глубокий анализ эпилептического синдрома у пострадавших с последствиями ЛЧМТ. При этом оценивали не только характер и частоту припадков, но и сроки их появления, влияние провоцирующих факторов. Характеристика эпилептических припадков представлена в таблице 3.

Таблица 3

### Характеристика эпилептических припадков

Тип эпилептических припадков	Количество пациентов			
	I группа (n=65)		II группа (n=36)	
	Абс.	%	Абс.	%
Генерализованные				
а) судорожные	7	6,9	4	4,0
б) бессудорожные	24	23,8	8	7,9
Парциальные				
а) простые	7	6,9	6	5,9
б) комплексные	6	5,9	4	4,0
в) парциальные с вторичной генерализацией	15	15,0	6	5,9
Вегето-сосудистые (полиморфные)	6	5,9	8	7,9
Всего	65	64,4	36	35,6

Были проанализированы дополнительные факторы риска, способствующие манифестации ПЭС у пациентов обеих групп. Среди них мы выделили основные: непосредственно перенесенная ЛЧМТ (29 больных – 28,7 %); наличие преморбидного фона перед ЛЧМТ в виде сногворения, скрежета зубами во сне, мигренозные головные боли, фебрильные судороги, синкопе (48 обследуемых (47,5 %); экзогенная интоксикация (18 случаев – 17,8 %); отягощённая наследственность по эпилепсии (12 человек – 11,9 %). Следовательно, у большинства пациентов отмечали предрасположенность к

пароксизмальным состояниям, которая оформилась в эпилепсию после перенесенной ЛЧМТ.

У 24 % пациентов эпилептических припадки развились спустя 8 месяцев после ЛЧМТ, в 51 % наблюдений эписиндром сформировался через 1 год и у 25 % пострадавших заболевание возникло в резидуальном периоде (через  $2,0 \pm 0,7$  года).

Среди бессудорожных генерализованных пароксизмов (30,6 %) наблюдались простые абсансы (7,2 %) и сложные (8 %) при которых, на фоне сохранённого сознания, возникали генерализованная мышечная слабость, амбулаторные двигательные автоматизмы или вегето-висцеральные расстройства (15,4 %).

Фокальные эпилептические припадки отмечены у 45 пациентов (44,6%), из них в 21 (20,8%) случае имела место вторичная генерализация приступов с судорогами тонико-клонического характера. Вегето-висцеральные пароксизмы наблюдались у 13 (12,9%) пациентов в виде чувства жара или озноба, потемнения перед глазами, и у 5 (4,9%) - неприятных ощущений в грудной клетке, животе. У 4 пациентов возникали психосенсорные ауры (обонятельные, зрительные, вкусовые, слуховые, вестибулярные). Психические ауры наблюдались у 10 (9,9%) пациентов в виде «уже виденного», «уже пережитого», чувства немотивированных тревоги, страха. У 2 пациентов (2,0%) отмечалось несколько аур, свидетельствующих о полифокальности эпилептического очага. У 3 обследованных наблюдались изолированные ауры без генерализованного припадка.

В структуре фокальных эпилептических припадков зарегистрированы односторонние сенсомоторные пароксизмы (5 человек - 4,9 %), адверсивные припадки (2 человека - 2,0 %), чисто сенсорные джексоновские (2 пациента - 2,0%) в виде парестезий на одной половине лица или конечностей. Можно предположить, что такая формула пароксизмов являлась следствием нейронных разрядов в первичных сенсорных корковых зонах.

Представляет интерес последовательность восстановления неврологических нарушений у пациентов I группы после эпилептических припадков. В более ранние сроки ( $1,5 \pm 1,0$  часа) восстанавливались общемозговые проявления, пирамидная недостаточность, парезы мимической мускулатуры, к концу I суток нивелировали сенсорные и вегетативные расстройства.

Обследуемым обеих групп была проведена КЭЭГ. Показатели КЭЭГ исследования представлены в таблице 4.

## Характер КЭЭГ у пациентов I группы после ЛЧМТ.

Группы исследования	Периоды после ЛЧМТ	Частота ритма (кол/сек) $m \pm m$	Амплитуда (мкВ) $m \pm m$
Контроль		6,90±0,37	74,4±3,23
I группа	6-12 мес.	5,10±0,22*	90,1±2,40*
	более 12 мес.	5,41±0,33*	91,4±1,1*

**Примечание:** \* статистически достоверно при  $p < 0,01$  по отношению к контролю.

Как видно из таблицы, у большинства больных данной группы частота ритма снижалась до  $5,0 \pm 0,14$  кол/сек, особенно в возрасте старше 45 лет, что является статистически достоверным ( $p < 0,01$ ).

Величина амплитуды, при этом, оказалась симметрично повышенной до  $91,4 \pm 2,6$  мкВ. Разница оказалась также статистически достоверной ( $p < 0,01$ ).

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что биоэлектрическая активность головного мозга у пострадавших имеет тенденцию к восстановлению в отдаленные сроки после ЛЧМТ, хотя и не все показатели являются статистически достоверными. Анализ КЭЭГ у пациентов данной группы позволил распределить основные типы КЭЭГ следующим образом: I тип, визуально не измененный в промежуточном периоде встречался в 47,1% случаев и в отдаленном - 52,2% случаев; II тип, плоский наблюдался у 27,9% пациентов в промежуточном периоде и у 34,1% - в отдаленном; III тип, полуритмичный регистрировался у 15,7% пациентов промежуточном и 6,2% - отдаленном периодах ЛЧМТ. IV тип, билатерально-синхронная пароксизмальная активность выявлена у 9,3% пациентов в промежуточном и 7,5% - отдаленном периодах ЛЧМТ.

Изучение биоэлектрической активности головного мозга во II группе также выявило определенные изменения. При КЭЭГ - исследовании установлено, что, у большинства пациентов данной группы частота ритма, по сравнению, с контрольной группой, снижалась до  $4,01 \pm 0,1$  кол/сек, что было статистически достоверным ( $p < 0,01$ ). Подобная тенденция наблюдалась и в отношении амплитуды колебаний до  $21,4 \pm 2,6$  мкВ ( $p < 0,001$ ) (таблица 5).

Приведенные в таблице 5 данные свидетельствуют, что у лиц, в возрасте 46 лет и более, независимо от давности ЛЧМТ, в го-

ловном мозге удерживаются более выраженные диффузные мелкоочаговые изменения, который способствуют формированию эпилептических локусов. Анализ КЭЭГ у пострадавших II группы позволил также выделить основные типы КЭЭГ.

Таблица 5

**Характер КЭЭГ у пациентов II группы после ЛЧМТ**

Группы исследования	Периоды после ЛЧМТ	Частота ритма (кол/сек) $m \pm m$	Амплитуда (мкВ) $m \pm m$
Контроль		6,40±0,37	74,4±3,2
Основная группа	6-12 мес.	4,0±0,13*	21,4±2,6*
	более 12 мес.	4,2±0,11*	33,4±1,2*

**Примечание:** \*- статистически достоверно по отношению к контролю при  $p < 0,01$ .

Так, I тип регистрировался у 48,0% пациентов в отдаленном периоде после ЛЧМТ; II тип, плоский, в 11,6% случаях; III тип, полиритмичный, в 38,8% и 30,3% исследований и IV, билатерально-синхронной пароксизмальной активности, отмечался у 18,1% пациентов. Таким образом, у большинства обследуемых II группы преобладали I и III типы КЭЭГ.

**Выводы**

1. Характер и течение последствий ЛЧМТ определяются не только формой и тяжестью повреждения головного мозга, но и преимущественной локализацией посттравматического процесса, условиями травмирования и возрастом пострадавших.

2. У пациентов с ПЭС, в основном, преобладал рецидивирующий тип течения заболевания, что характеризовало стойкий интрацеребральный процесс, несмотря на легкую степень перенесенной ЧМТ, который под воздействием провоцирующих факторов проявляется рецидивами или прогрессивностью заболевания, особенно у лиц старше 45 лет.

3. Формированию позднего эпилептического синдрома способствует стойкое изменение электрогенеза мозга, вызванное нарушением координирующих влияний со стороны структур лимбико-ретикулярного комплекса, более выраженные у лиц старше 45 лет.

4. Многообразие клинических вариантов эпилептических припадков от простых абсансов до генерализованных судорожных и бессудорожных форм, а также их различные сочетания, свидетельствует о сложности их патогенетических механизмов.

1. Вейн А.М. *Лекции по неврологии неспецифических систем мозга* / А.М.Вейн. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 112 с.
2. Глебова О.С. Особенности нейропсихологических и вегетативных расстройств у больных с отдалёнными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы / О.С. Глебова // *Лікарська справа*. – 2007. – № 5/6. – С. 85-89.
3. Григорова И.А. Патогенетические аспекты легкой черепно-мозговой травмы и способы их коррекции / И.А. Григорова, Н.С. Куфтерина // *Матер. XIV междунар. конф. «Возрастные аспекты неврологии»*. – Киев, 2012. – С. 104-107.
4. Джунко Н. Генетика эпилепсий / Н. Джунко // *Международный неврологический журнал*. – 2005. – № 1. – С. 30-32.
5. Живолупов С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С. Коломенцев // *Журнал неврологи и психиатрии*. – 2009. – №10. – С. 42-46.
6. Живолупов С.А. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного мозга / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.Н. Бардаков. – М., 2014. – 176 с.
7. Задорожная Б.В. Травматическая болезнь головного мозга (патофизиологические и клинические аспекты) / Б.В. Задорожная // *Сборн. научн. работ сотрудников КМАПО им. Б.Л. Шурика*. – Киев, 2010. – Вып. 19, Кн. I. – С. 140-143.
8. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней. Руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 487 с.
9. Казимирко Н.К. Черепно-мозговая травма. Острый и отдаленный периоды (клинико-диагностические и терапевтические алгоритмы). Учебное пособие / Н.К. Казимирко, Т.В. Мироненко, М.П. Смирнова. – Луганск, 2010. – 118 с.
10. Кондаков Е.Н. Черепно-мозговая травма / Е.Н. Кондаков, В.В. Кривицкий. – СПб, 2002. – 147 с.
11. Литвинов Т.А. Существует ли взаимосвязь между неврологическими и психологическими последствиями черепно-мозговой травмы / Т.А. Литвинов, Е.Г. Менделевич, В.Д. Менделевич // *Казанский медицинский журнал*. – 2006. – № 3. – С. 194-199.
12. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение / Л.Б. Лихтерман. – М. 2014. – 488 с.
13. Макаров А.Ю. Посттравматическая эпилепсия: клинические варианты, диагностика / А.Ю. Макаров, В.Г. Помников, Р.И. Щедеркин // *Поленовские чтения*. – СПб, 2005. – С. 338.
14. Мироненко Т.В. К вопросу о патогенезе последствий легкой черепно-мозговой травмы / Т.В. Мироненко, М.П. Смирнова // *Общая патология и патологическая физиология*. – 2007. – №6. – С. 40-47.
15. Мякотных В.С. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы / В.С. Мякотных, Н.З. Таланкина, Т.А. Боровкова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2002. – № 102 (4). – С. 61-65.

16. Померанцева О.В. Віддалені наслідки закритої черепно-мозкової травми: клініко-електроенцефалографічні порівняння / О.В. Померанцева // Український медичний часопис. – 2004. – № 2. – С. 102-103.

17. Соколова И.В. Травматическая эпилепсия при черепно-мозговой травме / И.В. Соколова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – №1. – С. 44-45.

18. Черченко А.П. Черепно-мозговая травма как фактор риска височной эпилепсии / А.П. Черченко // Клиническая хирургия. – 2017. – № 2. – С. 31-33.

19. Curia G. Modeling PostTraumatic Epilepsy for Therapy Development / G. Curia, C.L. Eastman, J.W. Miller, R. D'Ambrosio // Translational Research in Traumatic Brain Injury / Eds. D. Laskowitz, G. Grant. - Chapter 10, *Frontiers in Neuroscience*. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida, 2016. – P. 219-238.

20. Ding K. Epilepsy after Traumatic Brain Injury / K. Ding, P.K. Gupta, Diaz- R. Arrastia // Translational Research in Traumatic Brain Injury / Eds. D. Laskowitz, G. Grant. - Chapter 14, *Frontiers in Neuroscience*. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida, 2016. – P. 299-314.

#### Резюме

**Мироненко Т.В., Синявский В.В., Сидоренко А.П.** Клинико-нейрофизиологические сопоставления при позднем эпилептическом синдроме у пациентов с последствиями легкой черепно - мозговой травмы.

Целью исследования явилась разработка клинико - нейрофизиологических критериев ПЭС у пациентов в отдаленные сроки после ЛЧМТ. В процессе использовались клинико-неврологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные и статистические методы исследования. В результате исследования определена зависимость характера и течения ПЭС от преимущественной локализации травмирующего воздействия, условий травмы и возраста пострадавших. Выявлены факторы риска, способствующие проявлению ПЭС. Изучена структура посттравматического эпилептического синдрома и характерные изменения КЭЭГ. У пациентов с ПЭС, несмотря на легкую степень перенесенной ЧМТ, преобладал рецидивирующий или прогрессивный тип заболевания. Многообразие клинических вариантов ПЭС свидетельствует о сложности их патогенетических механизмов, которые нуждаются в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** последствия лёгкой черепно-мозговой травмы, поздний эпилептический синдром, КЭЭГ.

#### Summary

**Mironenko T.V., Sinyavskiy V.V., Sydorenko A.P.** Clinical and neurophysiological comparisons in late epileptic syndrome of patients with effects of a mild traumatic brain injury.

The goal of the study was to develop clinical and neurophysiological criteria for PTE (post-traumatic epilepsy) of patients in the long-term after mTBI (mild traumatic brain injury). Clinical, neurological, neurophysiological, neuroimaging and statistical research methods were used in the process. The dependence of nature and course of the consequences of mTBI from the primary localization of the traumatic effect, the conditions of injury and the age of the victims, was determined as a result of the study. Risk factors contributing to the manifestation of PTE were identified. The structure of post-traumatic epileptic syndrome and characteristic changes in EEG was studied. Patients with PTE, despite the mild degree of TBI, had a predominance of relapsing or progressive type of disease. The variety of PTE clinical variants indicates the complexity of their pathogenetic mechanisms, which need further study.

**Key words:** mild traumatic brain injury, post-traumatic epilepsy, CEEG.

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

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ И  
ВЗРОСЛЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

**М.Ю. Перфильева, Л.Н. Волобуева, О.Н. Салманова,  
И.В. Луговскова, А.А. Дикая**

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

**Введение**

Ни для кого не секрет, что ветряная оспа – острая антропонозная вирусная инфекция, сопровождающаяся интоксикацией и поражением эпителия кожи и слизистых оболочек в виде макуло-папулезно-везикулярной сыпи.

Впервые ветряная оспа была описана итальянским врачом и анатомом Г.Видусом-Видиусом (Guido Guidi) в середине шестнадцатого века. Название *varicella*, отличающее заболевание от натуральной оспы, (*variola*) ввел немецкий врач О.Фогель в 1772 г., а после эпидемии в 1868-1874 гг. болезнь стали считать отдельной нозологической формой. Бразильским врачом Э.Арагао в 1911 г. в содержимом пузырьков были обнаружены элементарные тельца вируса (*тельца Арагао*), а вирус выделен в 40-х годах XX века. Еще до открытия частиц Арагао, Тишцер в 1906 году описал при ветряной оспе в клетках шипоподобного слоя эпидермиса внутриядерные включения.

Возбудитель *Varicella zoster (VZP)* сложный ДНК-содержащий вирус (ДНК –дезоксирибонуклеиновая кислота)[4,6]. Классифицируется как вирус герпеса 3-го типа, включенный в состав семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Alpha herpesviridae*. В большом количестве вирус содержится в ветряночных пузырьках в первые 3-4 дня болезни, затем его количество быстро снижается, и после 7-го дня обнаружить его не удастся. В настоящее время установлена идентичность вируса, вызывающего опоясывающий герпес, и вируса ветряной оспы [7]. Вирус чувствителен к воздействию факторов внешней среды, живет и размножается только в человеческом организме, чрезвычайно летучий, с воздухом вирус может распространяться на расстояние до 20 метров, преодолевая системы вентиляции, шахты лифтов и лестничные пролеты.

**Целью** работы было провести анализ литературных данных по проблеме ветряной оспы за период 2017-2019 гг.

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

Ветряная оспа встречается повсеместно и является чрезвычайно контагиозным заболеванием со 100 %-ой восприимчивостью. Болеют преимущественно дети от 1-го года до 10 лет (в 75-80% случаев), причем пик заболеваемости приходится на 3-4 года, а к 15 годам около 80-90% населения успевают переболеть ветряной оспой [9]. Заболеваемость среди городского населения почти в 2 раза превышает таковую среди сельских жителей. Для инфекции характерна осеннее-зимняя сезонность (вирус плохо переносит жару).

Передается вирус:

- воздушно капельным путем – при разговоре, чихании, поцелуях; контактным путем – при попадании слюны больного или содержимого пузырьков на непораженную кожу;

- трансплацентарно – от беременной матери плоду, если женщина в этом периоде заболела или ветряной оспой, или опоясывающим герпесом [5].

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Размножаясь на слизистых оболочках, вирус в конце инкубационного периода попадает в кровь, обуславливая вирусемию. С током крови вирус разносится по всему организму, фиксируясь преимущественно в эпителии кожи и слизистых оболочек, где размножаясь, приводит к появлению патогномичной для ветряной оспы сыпи.

На ранних стадиях ядра пораженных клеток содержат сферические эозинофильные включения (тельца Тиггера). В процессе дегенерации эти тельца выходят в цитоплазму. Клеточные вакуоли быстро сливаются со смежными, образуя везикулу. Вначале везикула бывает многокамерной и состоит из маленьких полостей, отделенных друг от друга клеточными тяжами, которые в дальнейшем разрываются благодаря наполнению везикул жидкостью. Изменения на слизистых носят тот же характер, что и в эпидермисе. Элементы сыпи на слизистых оболочках при ветряной оспе не оставляют после себя рубцов, так как некроз эпителия при ветряной оспе обычно не проникает глубже герминативного слоя.

В патогенезе заболевания большое значение имеет нарушение клеточных иммунных реакций. Репродукция вирусов в лим-

фоцитах, моноцитах-макрофагах приводит к иммунодефициту по Т-клеточному типу. Механизм иммунодепрессивного действия обусловлен подавлением хемотаксиса и снижением активности процесса фагоцитоза, угнетением функции Т-киллеров, естественных киллеров (NK), реакции бласт-трансформации лимфоцитов, возможной прямой стимуляцией Т-супрессоров. Существенную роль в патогенезе ветряной оспы играет и интерферонодефицит, который проявляется в подавлении интерфероновой реакции лейкоцитов, снижением способности лимфоцитов синтезировать гамма-интерферон, фибробластов - бета-интерферон.

На фоне угнетения системы Т-лимфоцитов у лиц с нарушениями иммунного статуса развиваются тяжелые формы ветряной оспы, а с развитием анергии у пациентов при ветряной оспе увеличивается восприимчивость к другим инфекциям. Указанные особенности развития и течения ветряной оспы следует учитывать при лечении пациентов.

Вирус не только дерматотропен, но и нейротропен, что проявляется в его способности вызывать поражения нервной системы. В редких случаях наблюдается поражение внутренних органов (печени, почек, легких, центральной нервной системы). Генерализованные формы ветряной оспы развиваются у ослабленных детей с измененным иммунным состоянием [1].

Инкубационный период составляет 11-21 день.

Источником инфекции являются больные ветряной оспой и опоясывающим лишаем. Больные ветряной оспой становятся заразными в конце инкубационного периода (за 48 часов до появления сыпи) и продолжают представлять опасность для окружающих до 5-го дня с момента появления последнего элемента сыпи.

В большинстве случаев заболевание протекает в легкой и среднетяжелой формах и заканчивается клиническим выздоровлением. Однако существуют атипичные формы ветряной оспы (геморрагическая, гангренозная, рудиментарная, пустулезная, буллезная, висцеральная), при которых возможен неблагоприятный прогноз. Атипичные формы встречаются у новорожденных, детей старшего возраста с тяжелыми иммунодефицитными состояниями, которые нередко протекают достаточно тяжело и заканчиваются летальным исходом.

Следует сказать, что ветряная оспа стала «повзрослевшей инфекцией». За последние годы регистрируется все больше случа-

ев заболевания среди взрослого населения (в 5,5 раза). Чаще всего заболевание у взрослых протекает с развитием осложнений. «Взросление» ветряной оспы привело к увеличению случаев болезни среди беременных женщин [3]. При заражении женщин в первой половине беременности (с 5 по 25 недели) в 0,4-8% случаев развивается синдром врожденной ветряночной фетозембриопатии [5]. Наиболее опасной является неонатальная ветряная оспа, которая развивается при заболевании беременной женщины в интервале за 5 дней до родов и двух дней после родов. В связи с высокой контагиозностью инфекции существует риск заражения серонегативных беременных, он составляет около 50% (на 1000 родов приходится от 1 до 5 случаев заражения ветряной оспой) по России.

Риск летального исхода у новорожденных с ветряной оспой составляет 20-25%, так как ребенок не успевает получить трансплацентарно материнские антитела. Заболевание протекает в среднетяжелой, и тяжелой форме, возможно развитие генерализованного течения с поражением висцеральных органов (легких, миокарда, кишечника, головного мозга и т.д.) и развитием бактериальных осложнений.

При инфицировании матери за 5-10 дней до родов – клиника у новорожденного проявляется сразу после рождения, в этом случае течение болезни более легкое за счет трансплацентарной передачи специфических антител от матери. При инфицировании ребенка первые двое суток после родов развивается типичная клиническая картина ветряной оспы различной степени тяжести. Летальность при этом достигает до 30%.

В отличие от детей, у взрослых продромальный период характеризуется более длительным течением, если у детей он составляет 24-72 часа, то у взрослых может достигать 7-10 суток, тем самым затрудняя своевременную диагностику и увеличивается риск инфицирования контактных лиц. Также для взрослых характерен выраженный общеинтоксикационный синдром, лимфаденопатия, обильная полиморфная сыпь с длительностью подсыпания от 5 до 8 дней [11]. Негладкое течение заболевания сопровождается развитием осложнений. У лиц с нарушением иммунитета, сопутствующей патологией (такой как лейкозы, онкозаболевания, иммунодефицит различного происхождения) инфекция, вызванная вирусом варицелла зостер, протекает особенно тяжело, иногда с летальным исходом.

Ветряная оспа считается доброкачественным заболеванием, однако в ряде случаев могут развиваться осложнения (примерно у 5-10%), иногда очень тяжелые. Среди осложнений наиболее часты различные гнойные поражения кожи: абсцессы, фурункулы, флегмоны. В основе осложнений кожи лежит суперинфекция стафилококками или стрептококками. Одной из причин инфицирования является расчесывание больным зудящих мест кожи. Входными воротами гнойной инфекции становится поврежденный ветряночный пузырек. Менее распространенные осложнения: пневмония энцефалит, миокардит, кератит, нефрит, артрит, гепатит.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

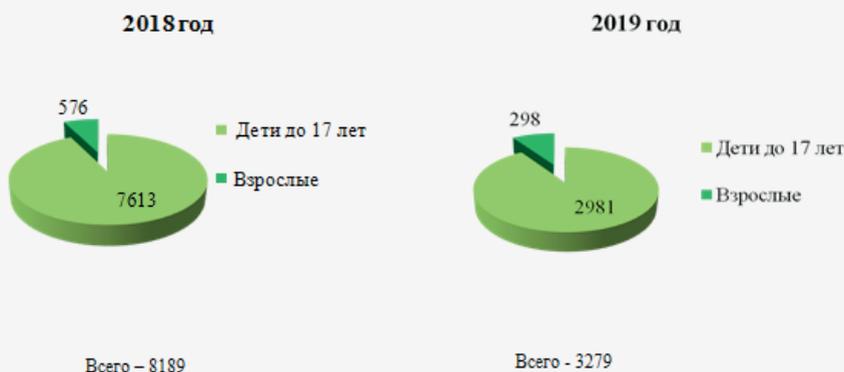


После перенесенного заболевания иммунитет сохраняется пожизненно у 97% населения, остальные 3% могут переболеть повторно. Люди с нормальным иммунитетом болеют 1 раз, так как после первого случая болезни в их организме формируется иммунная память, которая сохраняется на всю жизнь и не позволяет болезни развиваться повторно. Однако переболеть дважды могут лица с сильно ослабленной иммунной системой. После перенесенного заболевания вирус может пожизненно оставаться в организме в латентном состоянии, локализуясь в нервных ганглиях. У некоторых людей он реактивируется, вызывая появление на коже разных областей тела болезненной сыпи, как при ветряной оспе или простом герпесе, который локализуется по ходу нервных стволов (опоясывающий герпес) [7].

**Заболееваемость.** Ежегодно в России ветряной оспой заболевает около 750-800 тысяч человек, смертность - 1 на 60000 случаев. Летальность у взрослых в 10-20 раз выше, чем у детей.

С января по март 2018 года ветряной оспой заболело 348700 человек. За тот же период 2017 года ветряной оспой заразились 309 тысяч россиян. Уровень заболеваемости в 2017 году достиг 237800 случаев на 100000 населения. Чаще всего заражались на Чукотке, в Ямало-Ненецком автономном округе и на Камчатке.

**Заболееваемость ветряной оспой на территории Луганской Народной Республики за период 2018-2019 гг.**



В республике Беларусь ежемесячно регистрируется около шести тысяч случаев ветряной оспы (увеличение на 10-13% показателей прошлых лет), это около 72000 случаев заболевших в год. Смертность связана с развитием осложнений, чаще от пневмонии до 10%.

В Луганской Народной Республике за 2018 год было зарегистрировано 8189 случаев заболевания ветряной оспой, из них у детей - 7613 случаев. В 2019 году всего заболевших ветряной оспой - 3279 человек, из них детей - 2981. Таким образом, актуальность данной патологии очевидна для нашего региона.

В Луганске в 2018 г. зарегистрирован летальный исход у девочки 6 лет.

**Специфическая профилактика.**

В 1974 году в Японии создана вакцина от ветряной оспы. В США вакцинация получила широкое распространение с 1995 года, до этого были популярны «ветряночные вечеринки», когда родители отводили детей к зараженному ребенку.

В США, Японии, Австралии и некоторых европейских странах, где вакцинация против ветряной оспы является обязательной, заболеваемость данной инфекцией снизилась на 70%, ежегодная смертность снизилась на 88% (в течение 12 лет), отмечено снижение частоты случаев опоясывающего лишая у детей на 79%.

В ответ на вакцинацию около 95% детей вырабатывают антитела, и 70-90% будут защищены от инфекции, по крайней мере, на 7-10 лет после вакцинации [10].

Имеющаяся на данный момент вакцина против ветряной оспы получена с использованием штамма VZV Ока, который был модифицирован посредством последнего воспроизводства в различных клеточных культурах [2]. Разные составы таких живых аттенуированных вакцин прошли тщательные испытания и были одобрены для применения в Японии, Республике Корея, США, а также в ряде стран Европы. Некоторые вакцины одобрены для применения в возрасте от 9 месяцев и старше [8]. С точки зрения логистики и эпидемиологической ситуации, оптимальным возрастом для вакцинации против ветряной оспы является 12-24 месяца жизни. В Японии и других странах 1 доза вакцины является достаточной, вне зависимости от возраста. В США 2 дозы вакцины, вводятся с 4-8 недельным интервалом, рекомендованным для подростков и взрослых, среди которых у 78% сероконверсия наблюдалась после первой дозы и у 99% после второй дозы вакцины. В США, согласно современному календарю прививок дети получают 2 дозы вакцины (1-я – 12 месяцев, 2-я – 6 лет).

Минздрав России рассчитывает вскоре включить вакцинацию от ветряной оспы в национальный календарь прививок, так как инфекция является неуправляемой, и для ветряной оспы свойственны неравномерные скачки заболеваемости.

### **Выводы**

1. Ветряная оспа высококонтагиозное заболевание со 100 % восприимчивостью.
2. Вирус ветряной оспы не только дерматотропен, но и нейротропен, что проявляется в его способности вызывать поражения нервной системы.
3. Ветряная оспа стала «повзрослевшей инфекцией». За последние годы регистрируется все больше случаев заболевания среди взрослого населения (в 5,5 раза). Чаще всего заболевание у взрослых

протекает с развитием осложнений. «Взросление» ветряной оспы привело к увеличению случаев болезни среди беременных женщин, что значительно увеличивает риск развития врожденной ветряночной фетозембриопатии, генерализованного течения с поражением висцеральных органов и развитием бактериальных осложнений у новорожденных.

4. После перенесенного заболевания у 3 % населения возможны повторные случаи болезни, в результате локализации вируса в нервных ганглиях и при условии снижения защитных сил макроорганизма.

5. Снижение заболеваемости среди населения и предотвращение развития осложнений можно решить путем массовой вакцинации против ветряной оспы всех детей.

### Литература

1. Инфекционные болезни у детей. Учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / Под ред. В.Н. Тимченко, Л.В. Быстрыковой. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 560 с.

2. Воробьева М.С. Вакцины для профилактики ветряной оспы / М.С. Воробьева, И.П. Ладыженская, О.А. Бархалева // Биопрепараты. – 2010. - № 1 (37). – С. 32-34.

3. Голубева М.В. Внутриутробные инфекции, диагностика и лечение: учебное пособие / М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева, Л.В. Погорелова. - Ростов н/Д: Феникс, 2012. – 253 с.

4. Кускова Т.К. Ветряная оспа / Т.К. Кускова, Е.Г. Белова, Т.Э. Мигманов // Лечащий врач. – 2004. - № 1. – С. 30-35.

5. Врожденная ветряная оспа: актуальность, проблемы и клинический случай / Ю.В. Лобзин, Е.Ю. Скрипченко, Е.В. Карев, А.Б. Пальчик // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 64-70.

6. Медицинская вирусология: руководство / Под редакцией Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – 1200 с.

7. Структура осложнений VZV инфекции у взрослых и детей и ее взаимосвязь с генотипами вируса ветряной оспы /опоясывающего лишая / Н.Н. Попов, В.А. Зайцева, Т.И. Лядова, О.В. Волобуева // Вестник Харьковского нац. Ун-та им. В.Н.Каразина. Сер.: Медицина. - 2012. - Вып. №24 (1024). - С.91-98.

8. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика-2018. Справочник / В.К. Таточенко, Н.А. Озерский - М., 2018. – изд. 13, расширенное. - 272 с.

9. Тимченко В.И. Инфекционные болезни у детей. Учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / В.И. Тимченко, Л.В. Быстрыковой. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 560 с.

трических факультетов медицинских вузов / Под ред. В.И. Тимченко. – 4-е издание, доп. и перераб. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 673 с.

10. Тимченко В.Н.. Лечение и профилактика ветряной оспы у детей в современных условиях: методические рекомендации / В.Н. Тимченко, С.А. Сергеева, О.В. Булина. – СПб., 2008. – 32 с.

11. Харченко Г.А. Течение ветряной оспы у взрослых и детей / Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова // Детские инфекции. – 2017. - № 1. – С.56-60.

### Резюме

**Перфильева М.Ю., Волобуева Л.Н., Салманова О.Н., Луговскова И.В., Дикая А.А.** Особенности течения ветряной оспы у детей и взрослых на современном этапе.

В статье говорится о том, что ветряная оспа стала «повзрослевшей» инфекцией. В связи с этим, за последние годы регистрируется все больше случаев заболевания среди взрослого населения (в 5,5 раза). Чаще всего заболевание у взрослых протекает с развитием осложнений. Вирус ветряной оспы не только дерматотропен, но и нейротропен, что проявляется в его способности вызывать поражения нервной системы, это высококонтагиозное заболевание со 100 % восприимчивостью. «Взросление» ветряной оспы привело к увеличению случаев болезни среди беременных женщин, что значительно увеличивает риск развития врожденной ветряночной фетоэмбриопатии, генерализованного течения с поражением висцеральных органов и развитием бактериальных осложнений у новорожденных. Для того чтобы снизить уровень заболеваемости ветряной оспой, необходима плановая, обязательная вакцинация детей.

**Ключевые слова:** ветряная оспа, заболеваемость, дети и взрослые, вакцинация.

### Summary

**Perfilyeva M. Y., Volobueva L. N., Salmanova O. N, Lugovskova I. V., Dikaya A.A.** Features of the course of chickenpox in children and adults at the present stage.

The article says that chickenpox has become an “adult” infection. In this regard, in recent years, more and more cases of the disease are registered among the adult population (in 5.5 times). Most often, the disease in adults occurs with the development of complications. Chickenpox virus is not only dermatotropic, but also neurotrophic, which is manifested in its ability to cause damage to the nervous system, it is a highly contagious disease with 100 % susceptibility. The “growing up” of chickenpox has led to an increase in cases of the disease among pregnant women, which significantly increases the risk of developing congenital chickenpox fetoeembriopathy, a generalized course with damage to the visceral organs and the development of bacterial complications in newborns. In order to reduce the incidence of chickenpox, planned, mandatory vaccination of children is necessary.

**Key words:** chickenpox, incidence, children and adults, vaccination.

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

**КОРЬ – ВАКЦИНОУПРАВЛЯЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ**

**М.Ю. Перфильева, И.В. Луговскова, А.Ю. Дудка,  
О.Н. Салманова, Л.Н. Волобуева**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Корь – слово, знакомое почти каждому взрослому человеку, т.к., для большинства наших бабушек и дедушек, это болезнь, которой они переболели в детстве, но для людей родившихся после 70-х годов XX в., - это заболевание с которым почти никто не встречался. Вирус кори распространен повсеместно, из множества вирусных инфекций, именно корь имеет наибольшую контагиозность – 95-98 %. поэтому, неудивительно, что раньше корью переболели большая часть населения в детском возрасте. Именно поэтому к угрозе эпидемии кори многие относятся неоднозначно. Часто звучат вопросы: «болели же раньше корью, и ничего», «в чем опасность и т.д.». До начала вакцинации эпидемии кори отмечались каждые 2-3 года, каждый год по всему миру заболело около 30 миллионов человек, 2 из которых умирали от кори или ее осложнений. На сегодняшний день, корь является хорошо изученной, вакциноуправляемой инфекцией, т.к. только разработка вакцины и активная иммунизация населения, позволила остановить ее регулярные вспышки. Казалось бы, мир так близок к освобождению от кори, однако, в последние годы, все чаще стали сообщать о вспышках данной инфекции в разных частях света, включая страны Европы, России, Украины и т.д., [1].

**Цель** - изучение уровня заболеваемости корью в Луганской Народной Республике, а также объемы иммунизации детского и взрослого населения от кори за 2019 год.

**Полученные результаты и их обсуждение**

За 10 месяцев 2019 года в Луганской Народной Республике зарегистрировано 230 случаев заболевания корью (15,8 на 100 тысяч населения). Согласно оценке ВОЗ, уровень заболеваемости корью из низкого (< 5,0 на 100 тысяч населения) перешел на высокий (> 10,0 на 100 тысяч населения) [4].

Корью в основном болеет взрослое население – 212 человек из общего числа заболевших, чаще болели в возрастной группе от 30-49 лет – 141 человек, в возрасте от 30-39 лет – 59 человек, в 40-49 лет – 82 человека [4].

У детей выявлено 18 случаев кори. Из детского населения чаще болели в возрастных группах: до 1 года – 5 случаев кори, от 1-4 лет – 6 случаев, от 5-9 лет -3 случая и в возрастной группе от 10 до 17 лет – 4 случая кори. Из всех заболевших, только 32 человека были привиты против кори [4]. Также зарегистрированы внутрибольничные вспышки кори в государственных учреждениях здравоохранения. Всего, из 212 взрослых, заболевших корью, медицинские работники составили – 51 человек [4].

К примеру, в Украине за истекший период, зарегистрировано 52 тысячи человек заболевших корью, 17 из которых умерли от кори и ее осложнений.

В Российской Федерации в течение 2019 года было отмечено 2,5 тысячи случаев кори. По уровню заболеваемости в РФ лидируют Республика Дагестан и Чеченская Республика. Увеличение уровня заболевания в данных регионах связано с отказом от иммунизации детей по религиозным убеждениям [1].

Единственным сдерживающим фактором, препятствующим распространению кори является иммунизация населения. В ЛНР также как и в РФ, вакцинация возможна как моновакциной, так и комбинированными вакцинами (корь, паротит, краснуха) [2].

Объемы иммунизации в ЛНР против кори составили:

- детям до 6 лет проведено 4808 прививок что составляет 63,2 %.
- объемы ревакцинаций против кори выполнен на 58,1%.
- взрослым, ранее не привитым проведено 1545 прививок.

Вакцинацию проводят детям в 12 месяцев, ревакцинация рекомендована в 6 лет, [4].

Также вакцинации подлежат все взрослые в возрасте до 36 лет, не болевшие, не привитые, или не имеющие сведений о прививках. Лицам, входящим в группу риска (работники медицинских и образовательных учреждений, сотрудники коммунальной и социальной сферы, организаций торговли, сотрудники государственных контрольных органов в пунктах пропуска через границу), вакцинация показана до возраста 55 лет [2].

Важно чтобы охват иммунизации составил 95 % населения, как первой, так и второй дозами вакцины. Известно, что снижение охвата вакцинацией всего лишь на 5 %, приводит к увеличению заболеваемости корью в 3 раза.

В большинстве случаев вакцина переносится хорошо. Редко отмечаются специфические реакции, возникающие с 5-х по 15-е сутки после вакцинации – лихорадка, кореподобная сыпь, катаральные явления, общее недомогание. Развитие такого осложнения, как энцефалит, после вакцинации, отмечается крайне редко и только у лиц с иммунодефицитами различной этиологии (1 случай на 1 млн. вакцинированных), хотя как осложнение самой кори, энцефалит встречается в 1000 раз чаще. Аллергические реакции встречаются в 1 из 30 тысяч случаев [2].

Противопоказаниями к вакцинации являются:

- иммунодефицитные состояния, как первичные, так и возникшие на фоне иммуносупрессивной терапии;
- злокачественные новообразования;
- чрезмерно выраженные реакции или осложнения на введение предыдущей дозы вакцины;
- беременность;
- тяжелые формы аллергических реакций на аминокислоты и яичный белок.
- острые респираторные вирусные инфекции.

### **Выводы**

1. В 2019 году в Луганской Народной Республике, выявлен высокий уровень заболеваемости корью.

2. Подъем заболеваемости связан с отсутствием вакцинации у восприимчивого контингента, миграцией, что увеличило случаи завозной кори из других регионов.

3. Учитывая активизацию распространения кори в Республике, целесообразно организовать иммунизацию против кори взрослых в возрасте до 35 лет и медицинских работников в том числе.

4. Кроме обеспечения, достаточного уровня иммунизации против кори, необходимы информационно-разъяснительные кампании и мероприятия, направленные на повышение уровня осведомленности населения, относительно значения вакцинации и опасности предотвращаемых вакцинацией заболеваний.

---

**Литература**

1. Корь. Информационный бюллетень ВОЗ.-2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru>.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями на 13 апреля 2017 г). [Электронный ресурс].- Режим доступа:<http://mosgorzdrav.ru>.
3. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. Учебник / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева.- М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. - 688с.
4. Государственная Служба «Луганская Республиканская Санитарно-Эпидемиологическая Станция» МЗ ЛНР. Эпидемиологический анализ инфекционной заболеваемости за 10 месяцев 2019 года в ЛНР. [Электронный ресурс].- Режим доступа: E-mail: [sesmzinr@gmail.com](mailto:sesmzinr@gmail.com) [info@oblises.lg.ua](mailto:info@oblises.lg.ua).

**Резюме**

**Перфильева М.Ю., Луговскова И.В., Дудка А.Ю., Салманова О.Н., Волобуева Л.Н.** Корь-вакциноуправляемая инфекция.

В статье представлена характеристика кори - как вакциноуправляемой инфекции. Также дана характеристика живой коревой вакцины и комбинированных вакцин, применяемых для формирования коллективного иммунитета против кори, показания и противопоказания вакцинации. Приведены данные по уровню заболеваемости корью за 2019 год в Луганской Народной Республике, а также объемы проведенной вакцинации коревой вакциной.

**Ключевые слова:** корь, вакцинация, вакциноуправляемая инфекция.

**Summary**

**Perfileva M.U., Lugovskova I.V., Dudka A.U., Salmanova O.N., Volobueva L.N.** Measles-vaccine-preventable infection.

The article presents the characteristic of measles as a vaccine-controlled Infection. A characteristic is also given of live measles vaccine and combination vaccines used to form collective immunity against measles, indications and contraindications for vaccination. Also, data on the level of measles incidence for 2019 in the Luhansk People's Republic, as well as the volume of measles vaccination carried out, are given.

**Key words:** measles, vaccine, vaccine-preventable infection.

Рецензент: к.мед.н., доц. И.Н. Баскаков

**МЕСТО ХИРУРГИИ В ДИАГНОСТИКЕ СОВРЕМЕННОГО  
ТУБЕРКУЛЁЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Г.Н. Роеенко<sup>1</sup>, Д.А. Филатов<sup>1</sup>, Е.А. Гаргат<sup>1</sup>, Л.Н. Насиковская<sup>1</sup>,  
А.Д. Чуищев<sup>1</sup>, В.В. Баранова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Луганский республиканский противотуберкулёзный диспансер» ЛНР

<sup>2</sup>ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Проблема достоверности диагноза, за всю историю медицины, никогда не теряла своей актуальности. Особенно остро вопрос своевременности постановки верного диагноза касается туберкулёза органов дыхания, где от несвоевременной диагностики и начала адекватного этиотропного лечения зависит судьба не только конкретного больного человека, но многих лиц, которые могут стать участниками печальной эпидемической цепочки [1, 20, 23]. С другой стороны, мы знаем, как диагноз «туберкулёз» меняет всю жизнь человека, приводя к вынужденной изоляции, потере профессии, фактически перемене всего строя жизни, и, чаще всего, не в лучшую сторону. Неверно назначенное лечение при неверном диагнозе не прибавляет здоровья, что уж говорить о лечении антимикобактериальными препаратами, особенно резервными (второго ряда) в случаях, когда диагноз был выставлен ошибочно и человек болен совсем не туберкулёзом [3, 14, 22]. В современных условиях, как считают ведущие специалисты по фтизиатрии, пульмонологии и фтизиоторакальной хирургии, ранняя и достоверная диагностика диссеминированных форм туберкулёза органов дыхания (равно как и всех диссеминированных заболеваний лёгких, особенно гранулематозных заболеваний) на, так называемом «добактериальном» этапе, представляет большие трудности [2, 13]. Это обусловлено многими как объективными, так и субъективными факторами:

Большое число нозологических форм легочной патологии рентгенологически характеризующихся легочной диссеминацией [8, 6, 15].

Изменение клинических проявлений болезней лёгких, их соотношений на современном этапе [5, 11, 18].

Проблемой установления диагноза для специалистов является отсутствие единой имманентной конкретному заболеванию картины, получаемой при лучевом исследовании, в том числе и при спиральной компьютерной томографии, как с внутривенным усилением, так и без него, что признаётся специалистами ведущих центров, по пульмонологии и фтизиатрии [16, 17, 21].

Врачи первичного звена оказания помощи ограничиваются очень узким перечнем заболеваний (до 3 – 5, наиболее распространенные) с легочной диссеминацией из-за недостаточного знания клинических проявлений множества вариантов болезней (в настоящее время зарегистрировано более 150 заболеваний с данным рентгенологическим синдромом) [10, 19].

Инерция мышления специалистов, когда преобладает гипердиагностика туберкулёза при диссеминированных легочных патологических процессах (до 95% по данным РАМН) широко и с размахом шагает в сторону «логически вытекающего» диагноз. Наиболее распространенным вариантом ошибок является пациент, который находился в местах лишения свободы или имел контакт с больным туберкулёзом – лёгочная диссеминация не может быть ничем кроме туберкулёза, даже при отсутствии самих микобактерий и продуктов их жизнедеятельности в содержимом бронхиального дерева (ни методом микроскопии мазка, ни при ПЦР диагностике, ни культуральным – от современного метода - ВАСТЕС до исследования на твёрдых средах Левенштейна-Йенсена) [7, 9]. А если больной из очага туберкулёза, да и ещё мультирезистентного, то прогрессирование лёгочного процесса - лишь будет «подтверждением» расширения устойчивости возбудителя к противотуберкулёзным препаратам. С другой стороны, если нет микобактерий у эпидемиологически и социально благополучного человека – то диссеминация «должна» оказаться чем угодно, только не туберкулёзом [12, 19]. Что уж говорить о сложностях дифференциальной диагностики в тех случаях, когда профессия заболевшего пациента связана с работой в подземных условиях...

Совершенно схожая ситуация и в вопросе установления диагноза при периферических округлых образованиях лёгкого. Верификация туберкулёза часто в отделениях торакальной хирургии общего профиля, либо онкохирургами основывается только на заключении гистологического исследования полученного резектата лёгкого, без

рутинного (но рутинного именно для фтизиатрии), микробиологического исследования материала. Это лишает возможности назначения адекватной и эффективной схемы антимикобактериальной терапии. И, назначив «стандарт лечения туберкулёза - по первой категории» только с печалью и напряжением остаётся ждать или послеоперационной вспышки, или раннего рецидива туберкулёза и уже, к сожалению, с бактериовыделением. Бывают и обратные ситуации, когда туберкулома подтверждённая, в том числе и на МСКТ, оказывается аденокарциномой, при этом потеряно несколько месяцев на лечение туберкулёза, которого не было.

**Целью** нашего исследования была оценка информативности и скорости морфологической и микробиологической верификации этиологии легочной диссеминации и периферических образований лёгких.

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

Исследование носило проспективный характер, выполнено на базе Луганского республиканского противотуберкулёзного диспансера. Для верификации этиологии лёгочной диссеминации за 2017 - 2018 г. выполнено 30 диагностических оперативных вмешательств (диагностические резекции лёгкого). Критериями включения являлись – рентгенологически подтверждённая легочная диссеминация, негативные данные микробиологии бронхиального содержимого при исследовании методами простой микроскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР), отсутствие обоснованного подозрения на неопластический процесс (метастатическое поражение лёгких). В исследование не включались больные с позитивными данными микробиологического исследования мокроты на наличие микобактерии туберкулёза (при микробиологически доказанном диагнозе морфологическая верификация бессмысленна).

Больным, у которых рентгенологически выявлено округлое образование лёгкого за 2018 года выполнено 12 эксплоративных торакотомий. Критерии включения и исключения аналогичны вышеприведенным. Изменения выявлены при профилактическом осмотре на фоне полного отсутствия жалоб, только у 2-х были жалобы на сухой кашель и наличие фебрильной температуры.

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

Морфологически и микробиологически туберкулёз лёгкого при синдроме легочной диссеминации подтвержден в 26,4% случаях

исследований резекционного материала. Саркоидоз лёгкого обнаружен в 33,3% наблюдений. Злокачественные образования лёгких обнаружены в 13,2% случаях, а в 6,6% - выявлен фиброзирующий альвеолит. Удельный вес пневмокониозов и пылевых заболеваний лёгких составил 19,8%. Нельзя не отметить тот факт, что из 10 прооперированных больных с установленным диагнозом: Саркоидоз - в 40% случаев этот был выявлен морфологически уже после установления клинического диагноза «ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ туберкулёз», причём, таким образом, в 20 % случаях у этих пациентов был исключен РЕЦИДИВ туберкулёза. Подтверждение диагноза туберкулёз было получено в течение 2-3 часов после забора материала для микробиологического исследования, ещё до получения результатов патогистологического исследования легочной ткани. Только в одном случае милиарного туберкулёза лёгкого у пациента 19 лет, микробиологическое исследование на микобактерии туберкулёза резектата лёгкого оказалось негативным и диагноз был установлен патоморфологом.

У 11 из 12 больных из группы с периферическими округлыми образованиями лёгких гистологически подтвержден туберкулёз, и только в одном случае обнаружено формирование гангренозного абсцесса лёгкого. Время до постановки морфологического диагноза с момента госпитализации - 4-6 суток. Микробиологический диагноз верифицирован в течение 2-4 часов с момента резекции лёгкого, причём у половины больных методом ПЦР - диагностики сразу же выявлен риск мультирезистентного туберкулёза, что далее было подтверждено культуральным исследованием на жидких средах - ВАСТЕС. Только у одной больной диагноз был подтверждён сугубо патогистологическим исследованием, так как и микроскопия мазка образования, и исследование методом ПЦР - Xpert/Rif оказались негативными.

Нельзя не отметить следующее. На современном этапе развития медицины и торакальной хирургии многие нынешние «страхи и опасности» остались в прошлом. Даже резекционная хирургия лёгкого во многом приблизилась к «хирургии комфорта» для пациента. Использование методики периоперационного ведения больного по системе FAST TRACK, мультимодальная аналгезия нивелируют операционный стресс до минимума и во многих случаях, даже после «широкой торакотомии» позволяют вести послеоперационный период без использования опиатов. Ранняя мобилизация пациента и

начало привычного пациенту перорального питания в течении 3-4<sup>х</sup> часов с момента окончания операции (при проведении торакотомии) быстро возвращают больного в привычную для него психологическую зону, минимизируют и коренным образом сокращают по времени снижение качества жизни больного, о котором так современно и модно сегодня рассуждать.

### **Выводы**

1. Анализируя вышеприведенные факты следует отметить, что у лиц, у которых рентгенологически выявляется синдром лёгочной диссеминации невзирая на подтверждённое отсутствие микобактерий туберкулёза в содержимом бронхиального дерева при исследовании лёгочной ткани микробиологически и морфологически туберкулёз подтверждается в четверти наблюдений.

2. Округлые образования лёгкого у лиц 20-55 лет, без обоснованного подозрения на неопластический процесс, по нашим данным в подавляющем большинстве (порядка 90%) являются туберкуломами, и фактически в половине случаев содержат устойчивую к препаратам микобактерию туберкулёза, вплоть до профиля мультирезистентности.

3. Краеугольным камнем верификации диагноза «ТУБЕРКУЛЁЗ», в ситуации когда бактериовыделение отсутствует, является именно микробиологическое исследование резектата патологически изменённой лёгочной ткани, позволяющее не только обнаружить наличие возбудителя туберкулёза, но и в кратчайшие сроки определить спектр устойчивости микобактерии, что делает возможным раннее назначение адекватной этиотропной терапии и не только значительно улучшает эффективность лечения туберкулёза, но и предупреждает заражение здоровых лиц, прерывая эпидемическую цепь на самом первом звене.

4. Следовательно, диагностические оперативные вмешательства при синдроме легочной диссеминации и периферических округлых образованиях лёгкого без признаков онкопроцесса должны проводиться только на базе учреждений, которые обладают возможностями микробиологической верификации с обязательным достоверным, и по возможности быстрым, определением резистентности микобактерии туберкулёза полученной из резекционного материала.

5. Никакие мнимые и реальные риски и опасности диагностических оперативных вмешательств во фтизиоторакальной хирур-

гии не могут перевесить бремени неверного, а иногда и губительного, лечения при неверном диагнозе. Особенно в ситуации, когда будет страдать не только конкретный человек, но и те, кто вдохнут-таки инфекционный аэрозоль, содержащий МБТ, который при пропущенном туберкулезе не заставит себя ждать.

Таким образом, руки хирурга могут быть связаны только двумя вещами: отказом больного и функциональной неоперабельностью.

#### *Литература*

1. Белокуров М.А. Информативность иммунологических тестов в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания II стадии и туберкулеза легких: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. спец. 14.01.16: Фтизиатрия / М.А. Белокуров. - СПб, 2016. - 22с.
2. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев [и др.] // Журнал инфектологии. - 2015. - Том 7, № 2. - С. 98-104.
3. Берхеева З.М. Случай нетипичного силикоза в клинической практике / З.М. Берхеева, О.А. Берхеева // Вестник современной клинической медицины. - 2017. - Том 10, Вып.5. - С. 16-22
4. Борисов С.Е. Саркоидоз, как биологическая и медицинская проблема / С.Е. Борисов // Пробл. туб. - 2006. - № 4. - С.4-8.
5. Буйко Р.Г. Об атипичном саркоидозе органов дыхания / Р.Г. Буйко, Т.А. Чернышева, О.В. Бестужева // Вестн. рентген.и радиол. - 1992.- №1. - С. 22.
6. Быхалов Л.С. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Диагностика и лечение саркоидоза / Л.С. Быхалов // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - Т. 7, № 4. - С. 62-70.
7. Быхалов Л.С. Морфологическая характеристика воспаления при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе легких с учетом экспрессии миелопероксидазы / Л.С. Быхалов, А.В. Смирнов // Архив патологии. - 2015. - №6. - С.15-20.
8. Визель А.А. Саркоидоз / А.А. Визель // Казан. мед. журн. - 2000. - Т.81, №1. - С.27.
9. Илькович М.М. Саркоидоз органов дыхания. / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, В.С. Лучкевич. - СПб., 1996. - 66 с.
10. Ленишин А.В. Рентгенологическая структурно-функциональная диагностика саркоидоза органов дыхания / А.В. Ленишин, А.Г. Гребенник, О.А. Каракулова // Бюллетень №31. - 2009 - С. 36-47.
11. Литвиненко Е.А. Оптимизация диагностики интерстициальных заболеваний легких методом компьютерной томографии.: Автореферат дисс. на соискание ученой степени. канд. мед. наук. Спец. 14.01.13: Луче-

вая диагностика, лучевая терапия / Е.А Литвиненко - Санкт-петербург. - 2017.- 22 с.

12. Макарова О.В. Сравнительная характеристика гранулематозного воспаления при саркоидозе и туберкулезе / О.В. Макарова // *Арх. патологии.* - 2001. - Т.63, №1. - С. 6–11.

13. Палеев Н.Р. Болезни органов дыхания / Н.Р. Палеева. - М.: Медицина, 2000. - 728 с.

14. Пачерских Ф.Н. Диссеминированные заболевания легких. Клиника, диагностика, лечение. Уч. пособие для студ. 6 курса леч. фак. мед. ВУЗов / Ф.Н. Пачерских. - Иркутск, 2011 - 88 с.

15. Черноусов А.Ф. Диагностика и лечение периферических образований легких малого размера / А.Ф. Черноусов, Ю.В. Павлов, А.Ю. Павлов // *Хирургия.* - 2010. - № 6. - С. 62-69.

16. Чучалин А.Г. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз) / А.Г.Чучалин, А.А. Визель, М.М. Илькович [и др.] // *Вестник современной клинической медицины* - 2014. - Том 7, вып. 5. - С. 73-81.

17. Шальмин А.С. Синдром легочной диссеминации / А.С. Шальмин, Е.Н. Разнатовская // *Украинский журнал экстренной медицины имени Г.О. Можаява.* - 2012. - Том 13. - №1. - С.93-96.

18. Chiles C. Imaging features of thoracic sarcoidosis / C. Chiles // *Sem Roentgenol.* - 2002. - Vol. 37. - P.82–93.

19. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update / U.Costabel // *Eur.Resp. J.* - 2001. - Vol.32. - P.56–68.

20. Davies C.W. Air trapping in sarcoidosis on computed tomography: correlation with lung function / C.W. Davies // *Clin. Radiol.* - 2000. - Vol.55 (3). - P.217–221.

21. Gawne-Cain M.L. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study / M.L. Gawne-Cain, D.V. Hansell // *Clin.Radiol.* - 1996. - Vol.51 (4). - P.263–267.

22. Fraser R.G. Sarcoidosis in diagnosis of diseases of the chest / R.G. Fraser // *Saunders.* - 1999. - P.1533–1583.

23. Fritscher-Ravens A. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients/ A. Fritscher-Ravens // *Am. J. Gastroenterol.* - 2000. - Vol.95(9). - P.2278-2284.

### Резюме

**Роечко Г.Н., Филатов Д.А, Гаргат Е.А., Насиковская Л.Н., Чуищев А.Д., Баранова В.В.** Место хирургии в диагностике современного туберкулеза органов дыхания.

Место хирургии в диагностике современного туберкулёза органов дыхания занимает очень высокое положение на данном этапе, так как, визуальные методы оценки, лабораторные и малоинвазивные методы не дают 100% гарантии верификации диагноза. Из 30 диагностических оперативных вмешательств только в 26,4% случаев был подтвержден диагноз туберкулёз – 33,3% саркоидоз, 13,2% злокачественные новообразования легких, 6,6% фиброзирующий альвеолит, 19,8% пневмокониозы и пылевые заболевания. Таким образом у лиц, у которых рентгенологически выявляется синдром легочной диссеминации, невзирая на подтверждённое отсутствие микобактерий туберкулёза в содержимом бронхиального дерева, при исследовании легочной ткани микробиологически и морфологически туберкулёз подтверждается в четверти наблюдений. Из этого следует что ранние диагностические оперативные вмешательства дают возможность вовремя установить верный диагноз, назначить необходимую этиотропную терапию.

**Ключевые слова:** Туберкулёз легких, диагностическая торакотомия, микробиологическая и морфологическая верификация, FAST TRACK

#### Summary

**Royenko G. N., Filatov D.A, Gargat E. A., Nasykovskaya L. N., Baranova V. V., Chuishchew A. D.** *Place of surgery in the modern diagnostics of tuberculosis of respiratory organs.*

The place of surgery in the diagnosis of modern tuberculosis of the respiratory system is very high at this stage, since no methods of visual assessment do not give a 100% answer about the correct diagnosis. 26.4% of cases were confirmed the diagnosis of TB, 33.3% of sarcoidosis, 13.2% of malignant neoplasms of the lung, 6.6% of fibrosing alveolitis, and 19.8% of pneumoconiosis and dust diseases result -the result of 30 diagnostic surgical interventions. Thus pulmonary dissemination syndrome which was revealed with the help of x-ray was confirmed morphologically despite the absence of Mycobacterium tuberculosis in the contest of the bronchial tree in quarter of cases. It follows from this that early diagnostic surgical interventions make it possible to establish the correct diagnosis in time, prescribe the necessary etiotropic therapy.

**Key words:** pulmonary Tuberculosis, diagnostic-thoracotomy, microbiological and morphological verification, FAST TRACK.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Пустовой*

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ  
КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЯ ОСАНКИ У ДЕТЕЙ  
МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА****Е.Ю. Сероштан***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Правильная осанка является одним из основных показателей состояния здоровья детей. Нарушение осанки влияют на рост и развитие ребенка. Дети при этом, как правило, страдают понижением зрения, заболеваниями органов дыхания, нервной системы, пищеварения. У них отмечают быструю утомляемость и плохое самочувствие. Во время письма или чтения повышается статическое напряжение, связанное с поддержанием относительно неподвижной позы, снижается двигательная активность. Частота нарушений осанки и отклонения физического развития имеют место у 60% детей дошкольного возраста, у 75-80% младших школьников и практически у 98% детей выпускных классов общеобразовательных и специализированных школ (В.К. Спирин, 2015).

**Цель исследования:** оценить эффективность функционально-восстановительной коррекции патологии опорно-двигательного аппарата у детей младшего школьного возраста.

**Материалы и методы исследования**

Для достижения цели работы было обследовано 87 детей первых двух лет обучения с патологией опорно-двигательного аппарата г.Луганска. Программа исследования включала 2 этапа. На I этапе учащиеся были разделены на три клинические группы. Статистически значимой разницы по возрасту и полу не выявлено ( $p > 0,05$ ). В каждую группу вошло 29 детей. На данном этапе исследования была проведена оценка состояния опорно-двигательного аппарата.

На II этапе исследования проведена сравнительная оценка эффективности использования различных оздоровительно-коррекционных методов у детей с нарушением осанки. В первой группе в образовательную деятельность начального общего

образования была внедрена здоровьесберегающая технология В.Ф. Базарного. Во второй группе с целью коррекции патологии опорно-двигательного аппарата в комплексе функционально-восстановительных мероприятий был применен механотерапевтический аппарат Ceragem Master CGM-M3500. Третью группу (группу сравнения) составили школьники, у которых образовательный процесс был традиционным, и не применялись оздоровительно-коррекционные мероприятия.

Программа контроля эффективности применения функционально-восстановительной коррекции опорно-двигательного аппарата у детей предусматривала двукратное обследование каждого школьника в течение одного учебного года на протяжении 2-х лет. Все школьники и их родители были ознакомлены с целью и дизайном работы, добровольно подписали информированное согласие.

Для оценки нарушения осанки использовали разработанную бальную карту с учетом положения головы, состояния плечевого пояса, выраженности изгибов позвоночника, наклона таза и оси нижних конечностей. Данная карта оценки осанки позволяла выявить признаки ее нарушения, а также, установленные балы к каждому признаку, позволяли определить степень ее нарушения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Соответствие анализируемых показателей закону нормального распределения оценивали по значениям тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-критерия Шапиро-Уилка. Так как в большинстве случаев распределение не соответствовало закону нормального распределения, данные представлены в виде количества наблюдений в группе, медианы и интерквартильного размаха. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием непараметрического критерия для независимых групп - рангового критерия Манна-Уитни, для зависимых групп - T-критерий Уилкоксона.

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

Как показали результаты исследования, 68 (78,2%) детей имели нарушение осанки первой степени и 19 (21,8%) учащихся - второй степени. В первой группе было диагностировано нарушение осанки первой степени у 19 (65,5%) первоклассников и второй степени - у 10 (34,5%) учащихся. Во второй группе был выявлен 21 (72,4%)

школьник с нарушением осанки первой степени и 8 (27,6%) со второй. В третьей группе первую степень нарушения осанки имели 28 (96,5%) детей и один ребенок (3,5%) - вторую.

У всех детей были выявлены сочетанные деформации опорно-двигательного аппарата. Среднее количество баллов согласно характеристике нарушений опорно-двигательного аппарата в первой группе составило 6 (5;9), во второй 5 (5;8) и в третьей группе 4 (4;6).

Одними из самых распространенных проявлений нарушения осанки были вальгусное положение одной или обеих пяток у 42 (48,3%) детей (55,2% в первой группе, 48,3% во второй и 41,4% в третьей группе), нарушение осей нижних конечностей у 40 (45,9%) учащихся (48,3% в первой и второй группе, 41,4% в третьей группе) и чрезмерное уменьшение или увеличение физиологической кривизны позвоночника у 35 (40,2%) первоклассников (44,8% в первой группе, 34,5% во второй и 41,4% в третьей группе).

На II этапе исследования была изучена динамика показателей нарушения осанки в результате внедрения в учебный процесс здоровьесберегающей технологии и коррекционных мероприятий в первой и второй группе. Также была проведена сравнительная межгрупповая характеристика выявленных признаков нарушения осанки у обследуемых детей. Обращает на себя внимание то, что количество детей с вальгусной деформацией стоп оставалось неизменным в течение двух лет обучения. Вместе с тем, у детей первой группы с вальгусной деформацией на втором году обучения был отмечен достоверный ( $p < 0,001$ ) рост осложнений на 6,9% в виде нарушения осей нижних конечностей, изменения положения ягодич на 17,3% в третьем семестре и на 24,2% в четвертом. В то же время, количество учащихся в третьей группе с вышеуказанными осложнениями при вальгусной деформации стоп оставалось постоянным в течение всего периода наблюдения. У школьников второй группы к окончанию четвертого семестра наблюдали снижение числа детей с нарушением осей нижних конечностей на 38% ( $p < 0,001$ ) и с изменением положения ягодич - на 31,0% ( $p < 0,001$ ).

В результате проведения оздоровительно-коррекционных мероприятий опорно-двигательного аппарата у детей первой и второй группы с чрезмерным уменьшением или увеличением чрезмерной физиологической кривизны во второй группе в 100% случаев произошла коррекция этого дефекта ( $p < 0,001$ ), а в первой группе отмечалось его снижение

на 31% ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе мы констатировали рост данного показателя нарушения осанки на 20,7% ( $p < 0,001$ ).

При регистрации несимметрично установленных плеч (31,0%), лопаток (27,6%), умеренного отставания лопаток (10,3%) выявленных в начале обучения первого класса у детей второй группы, данные виды нарушения отсутствовали при осмотре в четвертом семестре. В процессе обучения в первой группе констатировано снижение несимметрично установленных плеч на 27,6% ( $p < 0,001$ ), лопаток - на 24,1% ( $p < 0,001$ ) и умеренного отставания лопаток - на 100% ( $p < 0,001$ ), соответственно. В контрольной группе учащихся было выявлено увеличение количества детей с несимметрично установленными плечами на 6,9% ( $p < 0,001$ ), лопаток - на 3,1% ( $p < 0,05$ ), а частота умеренного отставания лопаток уменьшилась за счет увеличения чрезмерного их отставания на 20,7% ( $p < 0,001$ ).

Умеренное выпячивание живота, диагностированное в начале учебного года в первом классе, у детей первой и второй группы в четвертом семестре не было выявлено. Однако в третьей группе мы наблюдали рост числа школьников с чрезмерным выпячиванием живота на 27,1% ( $p < 0,001$ ).

Степень выраженности нарушения осанки имела волнообразное течение в первой и второй группе. Так, в первой группе во втором семестре количество детей с I степенью увеличилось на 13,8% ( $p < 0,001$ ), со II степенью снизилось на 20,7% ( $p < 0,001$ ) в сравнении с первым семестром. Нормальная осанка имела место у 2 (6,9%) школьников во втором семестре. В третьем семестре было выявлено снижение количества детей с I степенью на 27,6% ( $p < 0,001$ ), в то время как, возросло количество детей со II степенью на 34,5% ( $p < 0,001$ ). Детей без нарушения осанки не выявлено. В четвертом семестре в первой группе отмечен рост количества детей с I степенью нарушения осанки на 20,7% ( $p < 0,05$ ), в то время как II степень не была выявлена. Нормальная осанка имела место у 8 (27,6%) школьников в данной группе.

Во второй группе во втором семестре имело место снижение числа детей с нарушением осанки I степени на 27,6% ( $p < 0,001$ ). У 51,7% школьников этой группы патология опорно-двигательного аппарата не была выявлена. Учащихся со II степенью нарушения осанки не выявлено. Однако в третьем семестре количество детей с I степенью нарушения осанки увеличилось на 37,9%, со II - на 13,8% ( $p < 0,001$ ) по сравнению со вторым семестром. Обращает на

себя внимание тот факт, что школьников с нормальной осанкой в этом семестре не было выявлено. В четвертом семестре нормальная осанка имела место у 51,7% детей, в то же время частота нарушения осанки I степени снизилась на 37,9% ( $p < 0,001$ ).

Анализ степени нарушения опорно-двигательного аппарата у детей третьей группы за период наблюдения выявил негативную тенденцию. Так, во втором семестре достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличилось количество детей со II степенью нарушения осанки с 3,4% в первом семестре до 72,4% в четвертом за счет снижения количества детей с I степенью нарушения осанки.

Динамика степени выраженности нарушения осанки у детей первой и второй группы имела волнообразный характер. Высокий средний балл нарушения осанки в исследуемых группах отмечался в начале первого и третьего семестра, в то время как минимальные значения его имели место во втором и четвертом семестре ( $p < 0,001$ ). Как показали исследования, в третьей группе в течение двух лет обучения отмечалась отрицательная динамика нарушения осанки, о чем свидетельствует рост среднего балла с 4 до 8 баллов. Самый низкий средний балл (2), характеризующий степень нарушения осанки, имел место в четвертом семестре во второй группе обследованных детей, у которых в комплекс оздоровительно-коррекционных мероприятий был включен механотерапевтический аппарат CeragemMasterCGM-M3500.

### **Выводы**

1. Нарушение осанки первой степени было выявлено у 78,2% детей, второй степени - у 21,8% учащихся. У всех детей констатировано сочетание различных видов деформации опорно-двигательного аппарата.

2. Динамика выраженности нарушения степени осанки имела волнообразное течение в группах детей, у которых проводилась функционально-восстановительная коррекция. Высокий средний балл нарушения осанки отмечался в начале первого и третьего семестра, т.е. в те периоды, когда детям не проводилась функционально-восстановительная коррекция.

3. У детей контрольной группы в течение двухлетнего периода обучения отмечалось возрастание степени нарушения осанки, что совпадает с литературными данными о росте патологии опорно-двигательного аппарата в течение школьного периода обучения.

4. Проведение функционально-восстановительных мероприятий у детей младшего школьного возраста с патологией опорно-двигательного аппарата позволило нормализовать его состояние у 23 (26,4%) школьников и получить положительную динамику изначальных изменений этой патологии у 17 (19,5%) учеников.

5. Эффективность применения функционально-восстановительной коррекции нарушения осанки у детей младшего школьного возраста служит основанием для внедрения в образовательную деятельность начального общего образования здоровьесберегающей технологии и применения механотерапевтического аппарата Ceragem Master CGM-M3500 в комплексе мероприятий по коррекции и профилактике патологии опорно-двигательного аппарата у учащихся младшей школы.

6. Повышение степени нарушения опорно-двигательного аппарата у детей после летних каникул (третий семестр) свидетельствует о необходимости применения этих методик в течение всего календарного года, а также о целесообразности проведения профилактических мероприятий по формированию правильной осанки, начиная с детских дошкольных учреждений.

7. Патология опорно-двигательного аппарата у детей является социальной проблемой, в решении которой необходима совместная деятельность педагогов общего образования и родителей при постоянном медицинском сопровождении.

### *Литература*

1. Батришин И.Т. Структура нарушения осанки у школьников г. Нижневартовска / И.Т. Батришин // *Гений Ортопедии*. - 2010. - №3. - С. 60-64.

2. Киселева Г.Г. Как изучить состояние здоровья школьника? / Г.Г. Киселева, В.А. Ковалев // *Начальная школа*. - 2007. - №2. - С. 58-61.

3. Левин А.В. Негативные проявления нарушений осанки на организм школьника / А.В. Левин, А.Д. Викулов // *Ярославский педагогический вестник*. - 2013. - Том III, №4. - С. 182-184.

4. Левин А.В. Этиология и классификация нарушений осанки / А.В. Левин, А.Д. Викулов // *Ярославский педагогический вестник*. - 2013. - Том III, №4. - С.178-181.

5. Мелихов Я.П. Актуальные вопросы развития плоскостопия и методы ее коррекции / Я.П. Мелихов // [Электронный ресурс] *Universum: Психология и образование: электронный журнал*. - 2017. - №6(36). Режим доступа: <https://bit.ly/2WaVWo11>

6. Мыльникова Т.А. Об опыте организации и результатах скринингового обследования деформаций позвоночника у школьников в Новосибирской области / Т.А. Мыльникова, Т.Н. Садовая, А.В. Шлыгина // [Электронный ресурс] Социальные аспекты здоровья населения. Режим доступа: <https://bit.ly/2MGtXog>

7. Надеева М.С. Здоровьесберегающие технологии в начальной школе / М.С. Надеева // Эксперимент и инновации в школе. - 2012. - №1. - С. 14-17.

8. Фуртова Г.А. Разработка ведущими российскими педагогами XIX В. теоретических основ использования технических средств обучения в начальной школе / Г.А. Фуртова // [Электронный ресурс] Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №3. Режим доступа <https://science-education.ru/article/view?id=24639>

9. Эммануилиди И.П. Методика коррекции нарушения осанки у детей младшего школьного возраста / И.П. Эммануилиди // Вестник Ставропольского государственного университета. - 2007. - №50. - С. 90-94.

10. Chang J. H. Prevalence of flexible flatfoot in Taiwanese school-aged children in relation to obesity, gender and age / J. H. Chang // *Pediatr.* - 2010 - №169 (4) - P. 447-452.

11. Evans A.M. The flat-footed child – to treat or not to treat: what is the clinical to do? / A.M. Evans // *I am Pediatr Med Assoc.* - 2008. - №98 (5). - P. 386-393.

### Резюме

**Сероштан Е.Ю.** Функционально - восстановительная коррекция нарушения осанки у детей младшего школьного возраста.

Целью исследования была оценка эффективности функционально-восстановительной коррекции патологии опорно-двигательного аппарата у детей младшего школьного возраста. Под наблюдением находилось 87 детей с нарушением осанки. Для сравнительной оценки эффективности использования различных оздоровительно-коррекционных методов дети были распределены на три клинические группы. Нарушение осанки первой степени было выявлено у 78,2% детей, второй степени - у 21,8% учащихся. Применение здоровьесберегающей технологии и функционально-восстановительных мероприятий у детей младшего школьного возраста с патологией опорно-двигательного аппарата позволило нормализовать его состояние у 23 (26,4%) школьников и получить положительную динамику изначальных изменений этой патологии у 17 (19,5%) учеников. У детей контрольной группы, в течение двухлетнего периода обучения, отмечалось возрастание степени нарушения осанки. Повышение степени нарушения опорно-двигательного аппарата у детей после летних каникул свидетельствует о необходимости применения этих методов в течение календарного года, а также о необходимости проведения профилактических мероприятий по формированию правильной осанки, начиная с детских дошкольных учреждений. Патология опорно-двигательного

аппарат у детей является социальной проблемой, в решении которой необходима совместная деятельность педагогов общего образования и родителей при постоянном медицинском сопровождении.

**Ключевые слова:** дети, младшая школа, нарушение осанки, здоровьесберегающие технологии, методы коррекции.

### Summary

**Syeroshtan O.Y.** *Functional-restorative correction of posture disorders in children of primary school age.*

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of health-saving technology and functional recovery measures in children of primary school age with pathology of the musculoskeletal system. We examined 87 children with impaired posture. Children were divided into three clinical groups for a comparative assessment of the effectiveness of using various health-correction methods. Posture dysfunction of the first degree was detected in 78.2% of children, second degree - in 21.8% of pupil. The use of health-saving technology and functional recovery measures in primary school children with pathology of the musculoskeletal system made it possible to normalize its condition in 23 (26.4%) schoolchildren and obtain positive dynamics of the initial changes in this pathology in 17 (19.5%) pupil. In the children of the control group, during the two-year training period, an increase in the degree of posture disturbance was noted. An increase in the degree of impaired musculoskeletal system in children after the summer holidays indicates the importance of using these techniques during the calendar year, as well as the implementation of preventive measures to form correct posture, starting from kindergartens. The pathology of the musculoskeletal system in children is a social problem and it is necessary to solve this problem by the joint activity of general education teachers and parents with constant medical support.

**Key words:** children, elementary school, violation of posture, health-saving technologies, correction methods.

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

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ  
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В  
СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ****Е.А. Холина***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), роль ряда факторов окончательно не изучена. В развитии ИБС ведущая роль отводится эндотелиальной дисфункции, которая связана с хроническим воспалением, поэтому растет интерес к системе цитокинов (ЦК), определяющих течение воспалительного процесса [8,18].

В случаях коморбидности ИБС и заболеваний щитовидной железы, в частности гипотиреоза [4, 20], общими факторами, способствующими повреждению и ремоделированию сердца, являются оксидативный стресс, системный воспалительный процесс, эндотелиальная дисфункция [2, 9,10], которые ассоциируются с секрецией большого количества провоспалительных медиаторов [11]. Установлено, что уменьшение концентрации тиреоидных гормонов формирует синдром вторичной иммунной недостаточности [3, 6, 13]. В патогенезе ИБС у больных с гипотиреозом наибольшее значение отводится фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), который обладает провоспалительным и атерогенным действием [17], стимулирует синтез и экспрессию молекул адгезии, увеличивает риск тромботических осложнений, способствует повышению генерации свободных радикалов, что может стать причиной интенсификации процессов апоптоза и инактивации оксида азота в эндотелии [17]. При стимуляции ФНО- $\alpha$  запускаются сигнальные пути, которые ведут к активации и ядерной транслокации NF- $\kappa$ B и фактора транскрипции AP1, которые, в свою очередь, инициируют транскрипцию других провоспалительных ЦК по принципу положительных обратных связей [7]. Длительная или стойкая экспрессия ФНО- $\alpha$  приводит к неблагоприятным последствиям:

угнетение сократимости миоцитов, гипертрофия и апоптоз кардиомиоцитов, прогрессирование дилатации и дисфункции левого желудочка [12, 15]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  влияет на функцию миокарда путем выработки оксида азота, который имеет отрицательное инотропное действие [19]. Повышенные уровни ФНО- $\alpha$  и интерлейкина -6 (ИЛ-6) ухудшают прогноз у больных ИБС [4]. Существуют данные о влиянии ФНО- $\alpha$  на клетки щитовидной железы и тиреоидный метаболизм [5]. Так, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  ингибируют тиреоидный метаболизм [4, 5], а повышение содержания тиреотропного гормона приводит к образованию ФНО- $\alpha$ , который активирует цитотоксические Т-лимфоциты, вызывающие деструкцию клеток щитовидной железы [1].

**Цель исследования:** выявить особенности цитокинового профиля крови у больных ИБС в сочетании с гипотиреозом.

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

Нами было обследовано 69 больных ИБС в сочетании с гипотиреозом в возрасте от 32 до 59 лет, у которых оценивали клиническое состояние, данные лабораторного, в том числе цитокинового профиля крови, инструментальных методов (ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ультразвуковое исследование щитовидной железы). Диагноз ИБС и функциональный класс стабильной стенокардии верифицировался согласно Приказу МЗ Украины № 436 (2006). Наличие гипотиреоза и степень его тяжести устанавливали в соответствии с Протоколом оказания медицинской помощи больным с патологией эндокринной системы (№124 от 05.09.2011) и рекомендациями Европейской тиреологической ассоциации. Все больные с имеющимися структурными или функциональными изменениями щитовидной железы были проконсультированы эндокринологом.

Уровень провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-4) ЦК в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Протеиновый контур» РФ, СПб).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Excel (2013) и Statistica 8 с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа.

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

Установлено, что в плазме больных ИБС в сочетании с гипо-

тиреозом достоверно повышались уровни провоспалительных ЦК (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) на фоне умеренного повышения уровня противовоспалительного ЦК (ИЛ-4), что свидетельствует о наличии цитокиновой агрессии, которая способствует нарушению функции эндотелия. Так, у обследованных больных уровень ФНО- $\alpha$  был в 2,9 раза ( $115 \pm 7,5$  пг/мл;  $P < 0,001$ ); ИЛ-1 $\beta$  - в 2,4 раза ( $45,9 \pm 2,1$  пг/мл;  $P < 0,01$ ); ИЛ-6 - в 4 раза ( $96,3 \pm 5,8$  пг/мл;  $P < 0,01$ ) выше нормы. Содержание противовоспалительного ИЛ-4 было в 1,32 раза ( $57,4 \pm 2,6$  пг/мл;  $P < 0,05$ ) выше нормы.

Увеличение значений коэффициентов, отражающих соотношение провоспалительных и противовоспалительных ЦК в крови: ИЛ-1 $\beta$  /ИЛ-4 в среднем в 2,2 раза ( $P < 0,01$ ); ИЛ-6/ИЛ-4 - в 3,2 раза ( $P < 0,01$ ); ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4 - в 2,5 раза ( $P < 0,01$ ), свидетельствовали о превалировании провоспалительных свойств крови над противовоспалительными и наличии системного воспалительного процесса в эндотелии.

Считается, что отрицательное инотропное действие провоспалительных ЦК на папиллярные мышцы сердца опосредуется окисью азота, который является эффективной молекулой ЦК [20]. Аутоиммунная активация относится к факторам, которые играют важную роль в патогенезе ИБС, а клиническое и гемодинамическое влияние ЦК в прогрессировании ИБС приводит к ремоделированию сердца с необратимой дилатацией полостей, гипертрофией кардиомиоцитов и нарушением функции эндотелия.

### **Выводы**

1. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом прослеживалось изменение цитокинового профиля крови с превалированием провоспалительных свойств над противовоспалительными, что свидетельствовало о наличии системного воспалительного процесса в эндотелии.

2. В дальнейшем планируется изучении функции эндотелия у больных ИБС в сочетании с гипертиреозом и взаимосвязи с выявленными нарушениями гуморального иммунитета.

### *Литература*

1. Зуева О. М. Возрастные и сезонные характеристики показателей гипотиреоидно-тиреоидной, липидотранспортной и иммунной систем у здоровых мужчин / О.М. Зуева, Ю.И. Малахова // Омск. науч. вестн. Сер. Ресурсы Земли. Человек. – 2012. – № 2 (114). – С. 113–116.

2. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных с гипер- и гипотиреозом / О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В.И. Просяник [и др.] // *Дальневосточный мед. журн.* – 2007. – № 3. – С. 33–35.
3. Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе / Т.И. Родионова, В.В. Самитин // *Клинич. и эксперим. тиреологическая медицина.* – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 26–29.
4. Роль некоторых цитокинов в формировании диастолической дисфункции при синдроме гипотиреоза / О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В.И. Просяник [и др.] // *Цитокины и воспаление.* – 2008. – № 1. – С. 44–47.
5. Сравнительное изучение уровней некоторых цитокинов, белков острой фазы, тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе при лечении аутоиммунного тиреоидита / Н.А. Зорин, Т.В. Аппельганс, Т.П. Маклакова, В.Н. Зорина // *Цитокины и воспаление.* – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 46–48.
6. Феськова А.А. Значение субклинического гипотиреоза в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы : (обзор лит.) / А.А. Феськова, Е.С. Добрышева // *Молодой ученый.* – 2014. – № 17. – С. 207–210.
7. Baud V. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives / V. Baud, M. Karin // *Trends Cell Biol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 372–377.
8. Bautista, L.E., Vera, L.M., Arenas, I.A., & Gamarra, G. (2005). Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension. *Journal of human hypertension*, 19(2), 149–154. doi: 10.1038/sj.jhh.1001785.
9. Bigger J.T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infarction / J.T. Bigger, J.L. Fleiss, R.C. Steinmann // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85, № 1. – P. 164–171.
10. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene / O. Bakker, F. Hudig, S. Meijssen, W.M. Wiersinga // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 249. – P. 517–521.
11. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39 (2). – P. 257–265.
12. Feron O. Caveolins and the regulation of endothelial nitric oxide synthase in the heart / O. Feron, J.L. Balligand // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69 (4). – P. 788–797.
13. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / Z. Cantürk, B. Cetinarslan, I. Tarkun [et al.] // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13 (10). – P. 971–977.
14. Nystrom T. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction / T. Nystrom, A. Nygren, A. Sjöholm // *Clin. Sci.* – 2005. – Vol. 108. – P. 121–128.

15. *The distribution of cardiac macrophages in myocardial ischaemia and cardiomyopathy* / M. Azzawi, S.W. Kan, V. Hillier [et al.] // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 46. – P. 314–319.

16. *The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease* // *JAMA*. – 1976. – Vol. 235 (8). – P. 825–827.

17. *Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial* / M.I. Valgimigli, G. Percoco, P. Malagutti [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293 (17). – P. 2109–2117.

18. *Schillaci G. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures* / G. Schillaci, M. Pirro, F. Gemelli [et al.] // *Journal of hypertension*, 2003. – Vol. 21 (10). P. – 1841–1846.

19. *Serum levels of interleukin-6, interleukin-18 and C-reactive protein in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation* / J.R. Souza, R.T. Oliveira, M.H. Blotta [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol*. – 2008. – Vol. 90 (2). – P. 86–90.

20. *Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies* / B. Gencer, T.H. Collet, V. Virgini [et al.] // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 4–12.

### Резюме

**Холина Е.А.** Особенности цитокинового профиля крови у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом.

В статье приведены изменения цитокинового профиля крови у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом с превалированием провоспалительных свойств над противовоспалительными, что свидетельствовало о наличии системного воспалительного процесса в эндотелии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, цитокиновый профиль крови.

### Summary

**Kholina E.A.** *Features of the blood cytokine profile in patients with coronary heart disease of combination with hypothyroidism.*

The article presents the changes in the blood cytokine profile in patients with coronary heart disease of combination with hypothyroidism with the prevalence of pro-inflammatory properties over anti-inflammatory, which indicated the presence of a systemic inflammatory process in endothelium.

**Key words:** coronary heart disease, hypothyroidism, blood cytokine profile.

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

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ****«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов**

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

2. Язык публикации - русский, украинский, английский.

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

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

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

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

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

9. Выводы имеют перспективы дальнейших исследований.

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

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

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

**«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов.** - Луганск, 2019. - Выпуск 5 (155). - 138 с.

П 21 – 48 Без объявления  
03

УДК 575.8:573.2:612.112.95

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

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

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

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая  
Контактный телефон: 072-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

канд. мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко  
Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей:

[siderman1978@mail.ru](mailto:siderman1978@mail.ru)

Подписано к печати 07.10.2019 г.

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

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 17,7.

Тираж 100 экз. Заказ 121.

Цена договорная.