

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 (161)

**Луганск
2020**

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

Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол № 8 от 05.11.2020).

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

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

Свидетельство о регистрации № ПИ 000127 от 20.03.2018 г.

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

© ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», 2020

PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Volume 161, № 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 № 8 from 05.11.2020).

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

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

© SAINT LUKA LSMU, 2020

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Введение.....</i>	6
ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, АНАТОМИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ	
<i>Кардаш А.М., Кардаш В.П., Коровка С.Я, Кишеня М.С., Чернобровцев П.А. Влияние полиморфизма rs2010963 гена васкуло-эндотелиального фактора роста на развитие хронических субдуральных гематом.....</i>	9
<i>Бобрышева И.В., Бобрышева А.А. Особенности ультраструк- туры тимуса крыс после введения циклофосфана.....</i>	16
<i>Левенец С.В., Луговсков Д.А., Нестеренко А.Н., Грищук М.Г. Особенности структурных изменений в тимусе при воздействии на организм табачного дыма.....</i>	24
<i>Нижельский В.Е., Лузин В.И. Прочность костей скелета белых крыс при воздействии паров формальдегида в разные возрастные пе- риоды.....</i>	32
<i>Серкина А.Н., Лузин В.И. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на органометрические пока- затели почек белых крыс в ранние сроки после нанесения дефекта большеберцовых костей.....</i>	38
<i>Соловьева И.В., Лузин В.И., Оберемок С.Е. Строение над- почечников после введения мезенхимальных стволовых клеток различными способами на разных стадиях формирования регенера- та большеберцовых костей.....</i>	45
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ	
<i>Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью лег- ких в сочетании с ишемической болезнью сердца и посттравмати- ческим стрессовым расстройством.....</i>	53

<i>Ярцева С.В. Особенности системного воспаления при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением.....</i>	60
--	----

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

<i>Азаб Хусейн Ахмед, Торба А.В. Прогнозирование фистулы поджелудочной железы по уровню амилазы в дренажной жидкости у больных хроническим панкреатитом после операции по Фрею.....</i>	71
<i>Битюков С.Л., Чернов А.А. Результаты лечения послеоперационных кишечных стрессовых язв с перфорацией.....</i>	78
<i>Ершова И.Б., Бондарь А. В., Бондаренко Г.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных от юных матерей...</i>	85
<i>Манищенкова Ю.А., Соцкая Я.А. Особенности прогрессирования внегоспитальной пневмонии при сахарном диабете 2 типа.....</i>	89
<i>Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. Нарушения иммунного ответа при пылевой хронической обструктивной болезни легких с дислипидемией.....</i>	94
<i>Родович В.В., Азаб Х.А. Сопоставление результатов патогистологического исследования пункционной биопсии предстательной железы с результатами изучения удаленного органа после радикальной операции.....</i>	103
<i>Мухин И.В., Поважная Е.С., Зубрицкий К.С. Нарушения сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2-го типа.....</i>	109
<i>Гончарова Л.Н. Активность перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.....</i>	123
<i>Налетова О.С. Показатели клеточного звена иммунитета у больных хронической патологией гепатобилиарной системы, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.....</i>	129
<i>Черкесов В.В., Есаков А.О. Роль профессиональных факторов риска в развитии артериальной гипертензии у пожарных-спасателей МЧС ДНР.....</i>	135
<i>Семикоз Н.Г., Балацкий Е.Р., Бондаренко Н.В. Количественная оценка жесткости поджелудочной железы на интраоперационной ультразвуковой эластографии и оценка ее взаимосвязи с послеоперационным свищом поджелудочной железы</i>	

ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 5 (161) сборника за 2020 год содержит научные статьи сотрудников ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» и учреждений здравоохранения Российской Федерации и Донбасса.

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

Редколлегия

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

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА *rs2010963* ГЕНА ВАСКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКИХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ

**А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я Коровка, М.С. Кишняя,
П.А. Чернобrivцев**

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

Введение

Хроническая субдуральная гематома (ХСГ) представляет объемное кровоизлияние, располагающееся между твердой и паутинной мозговыми оболочками. Наиболее частой причиной образования ХСГ служит черепно-мозговая травма (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести [7, 9]. ХСГ в структуре ЧМТ составляет 1,5–8 % с распространенностью 1–5,3 случая на 100 тыс. населения в зависимости от возрастной категории, численно увеличиваясь у лиц пожилого и старческого возраста до 58–123 случаев на 100 тыс. населения [13]. Поэтому с каждым годом заболеваемость ХСГ увеличивается из-за старения населения и связанных с этим заболеваний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, требующих систематического назначения антикоагулянтной терапии [7, 9, 13].

Пусковым механизмом в развитии ХСГ может явиться умеренная и даже незначительная ЧМТ, в результате которой слой пограничных клеток твердой мозговой оболочки повреждается, приводя к экстравазации спинномозговой жидкости и крови в субдуральное пространство. На этом фоне запускается каскад патологических реакций, таких как воспаление, нарушение коагуляции, фибринолиз и ангиогенез, являющихся ключевыми при развитии ХСГ [5]. В результате пролиферации пограничных клеток и фибробластов твердой мозговой оболочки происходит формирование капсулы, состоящей из субдуральных неомембран (наружной и внутренней), ограничивающих гематому. В просвете капсулы гематомы происходят изменения клеточной и сосудистой организации, приводящие к неоангиогенезу с образованием многочисленных тонкостенных капилляров большого диаметра [4]. Вновь образованные микрососуды функционально неполноценны, обладают повышенной хрупкос-

Экологические аспекты современной биологии, анатомии и медицинской генетики

тью и проницаемостью, что обуславливает прогрессирование ХСГ за счет увеличения объема и развития рецидивов [10].

Процесс ангиогенеза обусловлен сосудистыми факторами роста, основным из которых является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Синтез последнего регулируется одноименным геном [6, 8], экспрессию которого вызывает индуцируемый гипоксией факторo-1 α (HIF-1 α).

Ген *VEGF* локализован на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3) и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами. В семейство гена *VEGF* входят пять основных представителей, из которых для роста кровеносных сосудов наиболее значим *VEGFA*, влияющий на ангиогенез через клетки эндотелия сосудов и активацию других факторов роста [11].

Наличие полиморфных участков в регуляторных регионах гена *VEGFA* способно влиять на уровень экспрессии мРНК этих генов и изменять тем самым интенсивность синтеза VEGF. При изучении однонуклеотидного полиморфизма *rs2010963* (G-634C) гена *VEGFA* была установлена ассоциация аллели C с высоким уровнем экспрессии VEGF [12]. Обнаружено, также, что генотип CC связан с более высокой концентрацией VEGF в крови по сравнению с генотипами CG и GG. [2, 3].

Исходя из предположения о возможном наличии у пациентов с ХСГ различных комбинаций генотипов гена *VEGFA* можно ожидать существенных влияний на уровень продукции VEGF в зависимости от аллельной структуры, которая в значительной мере может влиять на течение и активность ангиогенеза, а значит и клинических проявлений ХСГ. Так, как клинико-неврологические и нейровизуализационные характеристики ХСГ и признаки их рецидивирования отражают, как правило, достаточно поздние и, зачастую, уже необратимые вторичные гипоксические повреждения головного мозга актуальным следует считать развитие диагностических направлений, основанных на поиске молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с патогенетическими механизмами развития ХСГ. Предполагалось, что изучение роли полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* в развитии ХСГ позволит оценить генетический риск развития и рецидивирования ХСГ. Актуальность данного исследования обусловлена также большим удельным весом популяционной составляющей, при этом в Донбасском регионе такие исследования ранее не проводились.

Целью исследования явилось изучение ассоциации полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* с развитием ХСГ.

Материал и методы исследования

Среди больных было 197 (80,08 %) мужчин и 49 (19,92 %) женщин в возрасте от 19 до 75 лет. Использованы следующие методы хирургического лечения: малоинвазивные операции с наложением 2-х фрезевых отверстий и дренированием полости гематомы (98,37 %) и костнопластическая трепанация черепа (1,63 %). Все пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 184 человека с безрецидивным и II группа – 62 человека с рецидивирующим течением ХСГ. Для диагностики ХСГ всем больным проводили комплексное клиничко-неврологическое обследование, исследование головного мозга на компьютерном томографе. Контрольная группа включала 65 человек, отобранных по возрасту и половой принадлежности, аналогичным основной группе, перенесших легкую ЧМТ без развития ХСГ.

Анализ полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* изучали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дальнейшей электрофоретической разгонкой продуктов амплификации в 3 % агарозном геле, приготовленном на ТВЕ-буфере в горизонтальной камере при напряжении электрического поля 10 В/см от источника постоянного тока «Эльф-4» (ООО «ДНК-Технология», РФ). Детекцию фрагментов ДНК осуществляли после окрашивания 1% раствором бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм в трансиллюминаторе «TFX-20 M» («Vilber Lourmat», Франция).

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови проводили с использованием комплекта реактивов «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (РФ). ПЦР осуществляли на амплификаторе «GeneAmp PCR System 2400» (Applied Biosystems, Inc., США). С каждым образцом выделенной ДНК проводили амплификацию с двумя аллель-специфическими праймерами, соответственно контекста SNP (G-634C). Каждая проба ДНК занимала в геле 2 лунки. В первую вводили амплифицированную реакционную смесь с праймерами, специфическими к G-аллели, в другую – к C-аллели. В результате анализа обнаруживали следующие варианты генотипов *rs2010963*: гомозиготы по предковой и минорной аллели G/G и C/C, соответственно, и гетерозиготу G/C. В качестве набора реагентов для амплификации применяли «SNP-экспресс, *VEGFA* (-C634G)», НПФ «Литех» (РФ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Частоты распределения

генотипов в исследуемых выборках проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 Пирсона [1]. Достоверность различий в распределении частот генотипов и аллелей при сравнении групп «случай-контроль» оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 3×2 и 2×2 , соответственно) по критерию χ^2 . Степень ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием определяли по величине отношения шансов (ОШ). Величина ОШ больше 1 указывала на повышение, а ниже 1 – на снижение риска, при условии попадания в 95 % доверительный интервал (95% ДИ). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Распределение частот генотипов полиморфизма *rs2010963* гена VEGFA и оценку соответствия популяционного равновесия Харди-Вайнберга проводили в контрольной группе и группе больных с ХСГ. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга не было выявлено ни для одной из изученных выборок (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов полиморфизма *rs2010963* гена VEGFA в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга в группах больных с ХСГ и лиц контрольной группы

Генотипы	I + II группы	Контрольная группа
GG	79 (32,1 %)	31 (47,7 %)
GC	124 (50,4 %)	27 (41,5 %)
CC	43 (17,5 %)	7 (10,8 %)
	$\chi^2=0,22; p=0,896$	$\chi^2=0,09; p=0,956$
	I группа	II группа
GG	61 (0,332)	18 (0,290)
GC	92 (0,500)	32 (0,516)
CC	31 (0,168)	12 (0,194)
	$\chi^2=0,14; p=0,932$	$\chi^2=0,11; p=0,946$

Анализ распределения генотипов и аллелей *rs2010963* гена VEGFA между больными с ХСГ и лицами контрольной группы (табл. 2) показал отсутствие связи генотипов с заболеванием ($\chi^2=5,80$; $p=0,055$) и, в тоже время, выявил статистически значимую связь с частотами аллелей ($\chi^2=5,30$; $p=0,021$).

Оценка генетического риска для *rs2010963* гена VEGFA проведена путем парных сравнений распределения генотипов GG, GC и CC и аллелей G и C у больных с ХСГ и в контрольной группе.

Обнаружены достоверные различия в разнице частот для генотипа GG ($\chi^2=5,44$; $p=0,02$), ее снижение повышало шансы развития ХСГ почти в 2 раза (ОШ=0,52; 95 % ДИ 0,30-0,90). При этом для генотипов GC и CC значимых различий в распределении частот обнаружено не было ($\chi^2=1,61$; $p=0,204$ и $\chi^2=1,71$; $p=0,191$, соответственно). Анализ разницы частот по аллелям G и C выявил повышение шансов развития ХСГ, связанного с минорной аллелью C (ОШ=1,617; 95 % ДИ 1,072 - 2,438) и сопряженную с ним утрату протективных свойств предковой аллели G (ОШ=0,62; 95 % ДИ 0,41-0,93). Таким образом, к генетическому риску развития ХСГ следует относить увеличение частоты аллели C, а также снижение частот аллели G и генотипа GG rs2010963 гена VEGFA.

Таблица 2

Распределения частот генотипов и аллелей rs2010963 гена VEGFA их влияние на развитие ХСГ и степень ассоциации с заболеванием

Генотипы/ аллели	Группы		χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
	I+II	Контроль				
GG	79 (0,321)	31 (0,477)	5,80	0,055	0,519	0,298 - 0,904
GC	124 (0,504)	27 (0,415)			1,430	0,823 - 2,487
CC	43 (0,175)	7 (0,108)			1,755	0,750 - 4,108
G	282 (0,573)	89 (0,685)	5,30	0,021	0,619	0,410 - 0,933
C	210 (0,427)	41 (0,315)			1,617	1,072 - 2,438
	II	I				
GG	18 (0,290)	61 (0,332)	0,44	0,804	0,825	0,440 - 1,546
GC	32 (0,516)	92 (0,500)			1,067	0,600 - 1,897
CC	12 (0,194)	31 (0,168)			1,185	0,566 - 2,480
G	68 (0,548)	214 (0,582)	0,415	0,519	0,874	0,580 - 1,317
C	56 (0,452)	154 (0,418)			1,144	0,760 - 1,724

Далее была предпринята попытка установить влияние генотипов и аллелей rs2010963 гена VEGFA с развитием рецидивов ХСГ. При сравнительном анализе пациентов I и II групп не было обнаружено значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей ($\chi^2=0,44$; $p=0,804$ и $\chi^2=0,415$; $p=0,519$), что указывало на отсутствие их влияния на рецидивирование ХСГ.

Полученные результаты позволили сделать некоторые предположения. Повышенная продукция VEGF, вызывающая рост новых сосудов в мембране гематомы может быть связана с полиморфным вариантом

rs2010963 гена *VEGFA*, ассоциация которого с ХСГ была установлена в настоящем исследовании. При этом генетический риск развития ХСГ обусловлен снижением частоты распространенности предковой аллели G и генотипа GG, а также увеличением числа пациентов с минорной аллелью C. Отсутствие ассоциации *rs2010963* гена *VEGFA* с развитием рецидивов ХСГ скорее всего подчеркивало общность и однонаправленность патогенетических механизмов, обеспечивающих неоангиогенез при всех клинических вариантах течения ХСГ.

Выводы

Генетический риск развития ХСГ ассоциирован с C-аллельным полиморфизмом *rs2010963* гена *VEGFA*. Вместе с тем, он не влиял на рецидивирование ХСГ, что указывало на общность патогенетических закономерностей неоангиогенеза с рецидивным и безрецидивным течением заболевания.

Литература

1. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Украинський медичний часопис. – 2004. – № 2. – С. 138-144.
2. Awata T. A common polymorphism in the 5' untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes / T. Awata, K. Inoue, S. Kurihara // *Diabetes*. – 2002. – № 51. – P. 1635-1639.
3. Han S.W. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis / G. W. Kim, J. S. Seo [et al.] // *Rheumatology*. – 2004. – №.43. – P.1173-1177.
4. Hohenstein A. Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma / A. Hohenstein, R. Erber, L. Schilling [et al.] // *J. Neurotrauma*. – 2005. – №22. P. –518-528.
5. Holl D. C. Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future / D. C. Holl, V. Volovici, C. M. F. Dirven [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – № 116. – P. 402-411.
6. Hong H.J. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma / H. J. Hong, Y. J. Kim, H. J. Yi [et al.] // *Surg. Neurol.* – 2009. № 71. – P. 161-165.
7. Karibe H., Kameyama M., Kawase M. Epidemiology of chronic subdural hematomas / H. Karibe, M. Kameyama, M. Kawase [et al.] // *No Shinkei Geka*. – 2011. – № 39. – P. 1149-1153.
8. Krippel P. A common 936C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk / P. Krippel, U. Langsenlehner, W. Renner // *Int. J. Cancer*. – 2003. – № 106. – P. 468-471.
9. Krupa M. Chronic subdural hematoma: A review of the literature. Part 1 / M. Krupa // *Ann. Acad. Med. Stetin*. – 2009. – № 55. P. 47-52.

10. Nanko N. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 α and VEGF in the mechanism and development of chronic subdural haematoma / N. Nanko, M. Tanikawa, M. Mase // *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*. – 2009. – Vol.49. №9. – P. 379-385.

11. Renner W. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels / W. Renner, S. Kotschan, C. Hoffmann // *J. Vasc. Res.* – 2000. – №37. – P. 443-448.

12. Shahbazi M. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection / M. Shahbazi, A. A. Fryer, V. Pravica // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – №13. – P. 260-264.

13. Yadav Y.R., Chronic subdural hematoma / Y.R. Yadav, V. Parihar, H. Namdev [et al.] // *Asian J. Neurosurg.* – 2016. – №11. – P. 330-342.

Резюме

Кардаш А.М., Кардаш В.П., Коровка С.Я., Кишеня М.С., Чернобрытцев П.А. Влияние полиморфизма rs2010963 гена васкуло-эндотелиального фактора роста на развитие хронических субдуральных гематом

Целью работы явилось изучение роли полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в развитии хронических субдуральных гематом (ХСГ). Пациенты в возрасте от 19 до 75 лет после хирургического удаления гематом разделены на 2 группы: I группа – 184 человека с безрецидивным и II группа – 62 человека с рецидивирующим течением ХСГ. Выявление генотипов rs2010963 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующей электрофоретической детекцией с использованием реактивов «SNP-экспресс, VEGFA (C-634G)». Установлено наличие ассоциации С-аллельного полиморфизма rs2010963 гена VEGFA на развитие ХСГ (ОШ=1,62; 95 % ДИ 1,07-2,44). Сравнение распределения генотипов и аллелей в I и II группах не выявило связи данного полиморфизма с развитием рецидивов, что указывало на общие патогенетические закономерности неопластического ХСГ у пациентов с рецидивным и безрецидивным течением.

Ключевые слова: хроническая субдуральная гематома, полиморфизм гена VEGFA, rs2010963.

Summary

Kardash A.M., Kardash V.P., Korovka S.Ya., Keshenya M.S., Chernobrytsev P.A. Effect of vascular endothelial growth factor gene polymorphism (rs2010963) on the development of chronic subdural hematomas.

The aim of this work was to study the role of VEGFA gene polymorphism (rs2010963) in the development of chronic subdural hematomas (CSDH). Patients aged 19 to 75 years after surgical removal of hematomas were divided into 2 groups: I group - 184 people with relapse-free and II group - 62 people with recurrent CSDH. Identification of rs2010963 genotypes was carried out by polymerase chain reaction followed by electrophoretic detection using «SNP-express, VEGFA (C-634G)» reagents. The presence of an association of the C-allelic polymorphism on the development of CSDH (OR=1.62; 95% CI 1.07-2.44) was established. Comparison of the distribution of genotypes and alleles in groups I and II did not reveal a connection between this polymorphism and the development of relapses, which indicated the general pathogenetic patterns of neoplasia of CSDH in patients with relapsing and relapse-free course.

Key words: chronic subdural hematoma, VEGFA gene polymorphism, rs2010963.

Рецензент: д.мед.н., профессор В.Т. Германов

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ТИМУСА КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАНА

И.В. Бобрышева, А.А. Бобрышева

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

Введение

Для промышленных регионов Украины характерна сложная экологическая обстановка, обусловленная наличием большого количества предприятий горнодобывающей промышленности, металлургии, химии и нефтехимии, теплоэнергетики. Влияние на организм человека неблагоприятных факторов, вызванных загрязнением окружающей среды, приводит к увеличению численности населения, страдающего аутоиммунными, аллергическими, онкологическими и другими заболеваниями. Нарушения функции органов иммунной системы играет важную роль в патогенезе большинства заболеваний. Кроме того, вторичная иммунная недостаточность часто развивается при вирусных, паразитарных инфекциях, при лечении онкологических заболеваний с помощью лучевой терапии и химиопрепаратов. Поэтому высоко актуальным является изучение особенностей строения органов иммунной системы в условиях изменения иммунологического статуса организма.

Модель иммунодефицита, индуцированного циклофосфаном, является наиболее адекватной для изучения особенностей реактивности органов иммунной системы [1, 2].

Циклофосфан – цитостатический препарат, широко применяющийся при лечении онкологических, аутоиммунных заболеваний [3], использующийся для профилактики отторжения трансплантатов. Вместе с тем, препарату свойственны большое количество побочных эффектов, в том числе в отношении клеток с высокой митотической активностью [1]. Известно, что клетки иммунной системы характеризуются высокой чувствительностью к неблагоприятному воздействию циклофосфана [4].

Цель исследования: изучить особенности ультрамикроскопического строения тимуса крыс репродуктивного периода после введения циклофосфана.

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено в сертифицированной гистологической лаборатории ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» в рамках научно-исследовательской работы кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии «Особенности строения органов иммунной и эндокринной систем при иммуностимуляции и иммуносупрессии» (государственный регистрационный номер 0112U000096).

Материалом для исследования послужили белые беспородные крысы-самцы репродуктивного периода, полученные из вивария лабораторных животных ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». Содержание и манипуляции над животными проводили с соблюдением норм национального и международного законодательства в соответствии с положением «Общие этические принципы экспериментов на животных» (Киев, 2001), требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Подопытным животным однократно внутримышечно вводили циклофосфан в дозе, приводящей к иммунной депрессии (200 мг/кг массы тела животного) [5]. Контролем служили крысы, получавшие 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентных объёмах. Животных выводили из эксперимента через 1, 7 и 30 суток после введения препарата. Материал для электронномикроскопического исследования фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида и 1% растворе тетраоксида осмия, затем обезжизивали в этаноле возрастающей концентрации, ацетоне и заливали в смесь эпон-аралдит по общепринятой методике. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП – 4 Сумского ПО „Электрон“ (Украина), изучали и фотографировали под электронным микроскопом ЭМ-125.

Полученные результаты и их обсуждение

Исследование с помощью электронного микроскопа тимуса белых крыс контрольной группы показало, что клеточный состав морфофункциональных зон долек органа представлен двумя основными типами – лимфоцитами и эпителиоретикулярными клетками стромы. Кроме этого, в тимусе определяются макрофаги, дендритные клетки, малочисленные плазмциты. В зависимости от особенностей цитоархитектоники, соотношения лимфоидных и

эпителиальных клеток в дольке тимуса можно выделить несколько зон. В наружной подкапсулярной зоне дольки тимуса располагаются большие лимфоциты и лимфобласты, для которых характерна высокая митотическая активность. Собственное корковое вещество (внутренняя кортикальная зона) представлено несколькими слоями средних и малых лимфоцитов, большинство из которых находится в состоянии митотического деления. В этой зоне накапливаются сформированные Т-лимфоциты, образуются специфические для них антигенные детерминанты. Мозговое вещество дольки образовано значительным количеством эпителиоретикулоцитов, образующих эпителиальные тельца, тяжи, фолликулоподобные структуры. Численность лимфоцитов в этой зоне меньше, чем в собственном корковом веществе, они представлены, в основном, клетками среднего размера. Мозговое вещество является местом выхода Т-лимфоцитов из дольки тимуса в периферический кровоток. Митотически делящиеся лимфоциты в этой зоне тимической дольки встречаются редко.

Лимфоциты подкапсулярной зоны и собственно коркового вещества плотно расположены, имеют округлую форму, гладкую плазмолемму, характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Ядра находятся эксцентрично, конденсированный хроматин образует крупные глыбки. В ядрах часто определяются ядрышки. В тонком слое электронно-светлой цитоплазмы выявляются рибосомы, цистерны и каналцы агранулярной эндоплазматической сети, митохондрии, содержащие электронноплотный матрикс.

Эпителиоретикулярные клетки имеют неправильную форму, содержат длинные отростки. Ядра клеток вытянутой формы, гетерохроматин образует глыбки, расположенные в различных участках ядра. В цитоплазме выявляется большое количество рибосом, митохондрии, тонофибриллы. Эпителиоретикулоциты мозгового вещества имеют более крупные размеры, содержат светлые, округлые ядра со слабо конденсированным хроматином. Их цитоплазма содержит хорошо развитый комплекс Гольджи, митохондрии, короткие фрагменты эндоплазматической сети, небольшое количество тонофиламентов.

При изучении электронных микрофотографий морфофункциональных зон вилочковой железы крыс через 1 и 7 суток

после введения циклофосфана определяется уменьшение численности лимфоцитов в наружной подкапсулярной зоне, а также значительное снижение количества тимоцитов в собственно корковом веществе. Митотически делящиеся клетки не определяются.

Очевидно, что повреждающему действию циклофосфана наиболее подвержены лимфоциты, так как в тимусе сохраняются макрофаги, эпителиоретикулоциты и дендритные клетки.

Введение животным иммуносупрессора приводит к увеличению численности активных макрофагов. При этом ультрамикроскопическое строение макрофагов отличается значительным полиморфизмом. Плазмолемма клеток образует инвагинации и многочисленные цитоплазматические выпячивания. В цитоплазме присутствует большое количество фаголизосом и остаточных телец. Электронная плотность и размеры фагоцитированного материала позволяют расценивать его как апоптозные тельца.

Активность макрофагов может быть связана с их восприимчивостью к циклофосфану, что подтверждается данными авторов, которые определяли усиление явлений апоптоза в тимусе лабораторных животных при экспериментальной ожоговой болезни. Кроме того, макрофаги могут являться модуляторами каскадных апоптозных процессов. [6, 7].

В некоторых макрофагах наблюдаются деструктивно-дистрофические изменения. Так, гетерохроматин в ядрах некоторых макрофагов подвергается разрушению и определяется в виде расплывчатых образований. Цитоплазма неоднородная, с большим количеством включений различного размера и электронной плотности, содержит значительное количество светлых вакуолей. Часть органелл в цитоплазме макрофагов не визуализируется в результате их разрушения.

Дендритные клетки на электронных микрофотографиях не содержат десмосомы и тонофиламенты в цитоплазме, чем отличаются от эпителиоретикулоцитов отсутствием [7]. Они имеют электронно-светлую цитоплазму, проникающие между соседними клетками длинные цитоплазматические отростки. Дендритные клетки мозгового вещества долек тимуса, в отличие от макрофагов, имеют практически неизмененные ядро и цитоплазму, что является свидетельством их более выраженной устойчивости к негативному влиянию циклофосфана по сравнению с макрофагами.

Дендритные клетки и макрофаги обеспечивают негативную селекцию тимоцитов, индуцируя процессы апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов. В условиях активации макрофагов и гипертрофии дендритных клеток негативная селекция ускоряется и охватывает большое количество потенциально аутореактивных тимоцитов [7], в результате чего они подвергаются апоптозу.

Апоптоз лимфоцитов для тимуса – типичное явление, представляющее собой форму реакции клеток, как на негативные, так и на физиологические, в том числе, активирующие воздействия. Однако характерным морфологическим проявлением действия циклофосфана на тимус лабораторных животных является резкое возрастание численности лимфоцитов, погибающих путем апоптоза в ранние сроки после введения цитостатика. Лимфоциты содержат уплотненную, сморщенную цитоплазму, плотное ядро с извилистыми контурами кариолеммы, скопления хроматина в виде глыбок различной формы и размеров, появление булововидных выпячиваний, формирование глубоких инвагинаций и перетяжек. В ряде клеток визуализируется фрагментация ядер, что характерно для поздних стадий апоптоза. Подобная морфологическая картина расценивается как проявление акцидентальной инволюции тимуса в условиях экспериментальной иммуносупрессии.

Результаты экспериментов, проведенных рядом авторов, показали, что индукцию апоптоза в тимусе вызывают некоторые неблагоприятные факторы, в частности, иммобилизационный стресс [8, 9], тепловой шок [10].

Особенности цитоархитектоники подкапсулярной и внутренней кортикальной зон долек тимуса свидетельствуют также о выраженных деструктивно-дистрофических изменениях ядра и цитоплазмы ряда лимфоцитов. В некоторых клетках выявляются морфологические признаки некроза - кариопикноз, кариорексис, набухание цитоплазмы, уменьшение в ней общего количества органелл.

Наиболее значимые изменения ультраструктуры клеток тимуса крыс в ранние сроки после введения циклофосфана определяются во внутренней кортикальной зоне долек, менее выраженные – в подкапсулярной зоне, незначительные – в мозговом веществе.

Через 30 суток после введения циклофосфана характерные негативные особенности ультрамикроскопического строения морфофункциональных зон тимуса крыс, выявленные в ранние

сроки наблюдения (1 и 7 суток), значительно нивелируются, что может являться признаком развития адаптации к действию неблагоприятного фактора.

Избыточный апоптоз кортикальных тимоцитов может объясняться тем, что негативное воздействие циклофосфана происходит на фоне начавшихся процессов возрастной инволюции тимуса у животных репродуктивного периода [11].

Выводы

1. Таким образом, для тимуса крыс характерна высокая степень реактивности в ответ на введение циклофосфана, проявляющаяся в развитии явлений акцидентальной инволюции паренхимы органа в ранние сроки наблюдения. Ведущим фактором гипоплазии тимуса при этом является избыточный апоптоз тимоцитов подкапсулярной и внутренней кортикальной зон долек тимуса, угнетение их пролиферации, а также развитие деструктивно-дистрофических изменений в ядре и цитоплазме ряда тимоцитов, приводящих в последствии к некрозу клеток. Через 30 суток после введения циклофосфамида негативные особенности в ультрамикроскопическом строении тимуса экспериментальных животных существенно нивелируются.

2. Полученные результаты позволяют обосновать перспективу дальнейшего изучения ультрамикроскопических особенностей строения тимуса в условиях экспериментально моделируемой иммуностимуляции.

Литература

1. Некоторые особенности фармакодинамики циклофосфана у экспериментальных животных / Л.Ф. Лосева, Ф.В. Доненко, О.В. Лебединская [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – № 4–5. – С. 52.

2. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide / Y. Motoyoshi, K. Kaminoda., O. Saitoh [et al.] // Oncol Rep. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 141–146.

3. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs / T. Nakahara, H. Uchi, A. M. Lesokhin [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115, № 22. – P. 4384–4392.

4. Шейбак, В.М. Циклофосфамид и этанол: общее и различия – метаболизм аминокислот в лимфоцитах селезенки / В.М. Шейбак // Актуальные проблемы медицины: материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», Часть II, Гродно, 3–4 октября 2013 г. / ГрГМУ, 2013. – С. 389–391.

5. *Effect of intrauterine exposure of murino fetus to cyclophosphamide on development of thymus* / Gupta V. Prakash, S. M. Singh, M.P. Singh [et al.] // *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. – 2007. – Vol. 29, issue 1. – P. 17-30.
6. Черкасов, Е.В. Поліморфізм тілець тимуса при експериментальній опіковій хворобі та інфузії комбінованих гіперосмоларних розчинів / Е.В. Черкасов // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 36–39.
7. Черкасов, Е.В. Ультраструктура дендритних клітин тимуса при експериментальній опіковій хворобі у щурів та за умов її лікування комбінованими гіперосмоларними розчинами / Е.В. Черкасов // *Вісник морфології*. – 2012. – № 1, Т. 18. – С. 6–10.
8. Акцидентальная инволюция тимуса при действии нейрогенных и психогенных стрессоров / М.Ю. Капитонова, А.И. Краюшкин, О.В. Федорова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2005. – № 2 – С. 20.
9. Акцидентальная инволюция тимуса в растущем организме при воздействии различных видов стрессоров / М.Ю. Капитонова, Л.С. Кузнецов, С.В. Клаучек [и др.] // *Морфология*. – 2006. – Т. 130, № 6. – С. 56-61.
10. Круглов, С.В. Участие стресс-белков HSP 70 в адаптационной защите тимуса от апоптоза, индуцированного тепловым шоком. / С.В. Круглов, Н.П. Ларионов, И.Ю. Малышев // *Рос. Физиол. журн. им И.М. Сеченова*. 2004. – Т. 90, № 8 – С. 200–201.
11. Кветной, И.М. Соотношение апоптоза и пролиферации клеток тимуса при его инволюции / И.М. Кветной, В.О. Полякова, Н.С. Линькова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – № 4. – С. 442–444.

Резюме

Бобрышева И.В., Бобрышева А.А. Особенности ультраструктуры тимуса крыс после введения циклофосфана.

Целью исследования было изучение особенностей ультрамикроскопического строения тимуса белых беспородных крыс-самцов репродуктивного периода после введения иммуносупрессивного препарата циклофосфана. Препарат вводили в дозе, приводящей к иммунной депрессии (200 мг/кг веса тела животного). Животных выводили из эксперимента через 1, 7 и 30 суток после введения препарата. Ткань тимуса для электронномикроскопического исследования обрабатывали по общепринятой методике.

Для тимуса крыс характерна высокая степень реактивности в ответ на введение циклофосфана, проявляющаяся в развитии явлений акцидентальной инволюции паренхимы органа. Ведущим фактором гипоплазии тимуса в ранние сроки экспериментальной иммуносупрессии является избыточный апоптоз тимоцитов подкапсулярной и внутренней кортикальной зон долек тимуса, угнетение их пролиферативной активности, а также развитие деструктивно-дистрофических изменений в ядре и цитоплазме ряда тимоцитов, приводящих

в последствии к некрозу клеток. Через 30 суток после введения циклофосфана негативные особенности в ультрамикроскопическом строении тимуса экспериментальных животных существенно нивелируются.

Ключевые слова: крысы, тимус, циклофосфан.

Summary

Bobrysheva I.V., Bonrysheva A.A. *Futures of the ultrastructure of the rat thymus after administration of cyclophosphamide.*

The main purpose of this research was to study the characteristics of ultramicroscopic structure of the thymus of white outbred male rats of reproductive period after the introduction of the cyclophosphamide. Cyclophosphamide was administered in a dose which leads to an immune depression (200 mg/kg animal body weight). Experimental animals were taken out after 1, 7 and 30 days after injection of drug. Thymic tissue for electron microscopic study was processed by the standard technique.

The rat thymus has a high degree of reactivity in response to the administration of cyclophosphamide, which is manifested in the development of the acute involution of the organ. The main factor of thymic hypoplasia is excessive apoptosis of thymocytes in the subcapsular and inner cortical areas of the thymic lobules, inhibition of cell proliferation, as well as and the development of destructive and dystrophic changes in the nucleus and cytoplasm of a number of thymocytes, leading subsequently to cell necrosis. In 30 days after the administration of cyclophosphamide negative features in the ultramicroscopic structure of the thymus of experimental animals significantly leveled out.

Key words: rats, thymus, cyclophosphamide.

Рецензент: д.мед.н., профессор С.А. Кащенко

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТИМУСЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ТАБАЧНОГО ДЫМА

С.В. Левенец¹, Д.А. Луговсков², А.Н. Нестеренко², М.Г. Гришук²

¹ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный педагогический университет»

²ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Введение

Здоровье и работоспособность человека в значительной степени зависят от условий микроклимата и качественной характеристики воздушной среды закрытых помещений жилых и общественных зданий. Одним из факторов ухудшения качества воздуха внутри жилых и общественных помещений является табачный дым. В настоящее время известно около 2500 химических веществ, входящих в состав табачного листа, и более 4700 веществ, входящих в состав табачного дыма. Вредные вещества образуются путем возгонки летучих и полуметучих веществ из табачных листов и расщепления их составных частей под воздействием высокой температуры. Помимо того, имеются нелетучие вещества, которые превращаются в дым без распада. Основной поток дыма образуется в горящем конусе и в горячей зоне сигареты во время затяжки. Побочный - в моменты между затяжками. Около 30% от общего количества веществ, высвобождается из сигареты с основным потоком дыма, остальные - из окружающего воздуха, протягиваемого через сигарету при курении. Более 92% от общей массы выделяемого дыма состоит из 400-500 отдельных газообразных компонентов, основными из которых являются азот (58%), кислород (12%), двуокись углерода (13%) и окись углерода (3,5%); остальная часть - цианистый водород, метан и другие углеводороды, летучие альдегиды и кетоны, никотин, ацетон, аммиак, формальдегид, гидразин, бензол и другие. Вещества, содержащиеся в газообразной составляющей дыма, оказывают раздражающее действие на дыхательные пути, приводящее к хроническим неспецифическим воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей и лёгких. Кроме того, целый

ряд компонентов газообразной составляющей табачного дыма оказывает общетоксическим действием.

В настоящее время накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что иммунная система во многом определяет устойчивость организма к воздействию химических факторов и быстро реагирует на воздействие повреждающих агентов [1, 2, 3].

Токсические эффекты никотина изучены достаточно хорошо. При этом следует отметить, что в литературе вопросы морфологических сдвигов в тимусе практически отсутствуют, зачастую обсуждаются фрагментарно [6, 7] и в основном касаются функциональных иммунологических сдвигов.

Исследования по изучению биологических эффектов воздействия табачного дыма, реализующихся через морфологическое состояние структурно-клеточных элементов тимуса, не проводились, поэтому **целью** нашего исследования явилось изучение строения тимуса крыс половозрелого возраста, находившихся в условиях воздействия табачного дыма, на светооптическом уровне.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 48 половозрелых белых крысах-самцах с начальной массой тела 130-150 г. Контрольную серию (К) составили интактные животные. В экспериментальную серию (Т) включены животные, у которых изучались гистоморфометрические параметры тимуса при воздействии на организм крыс табачного дыма. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». Исследование планировалось в соответствии с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708-н от 23.08.2010 г.) и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях. При содержании животных и выведении их из эксперимента руководствовались законом «О защите животных от жестокого обращения» (01.12.1999). Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», протокол № 3 от 26 апреля 2018 г. Экспериментальное моделирование пассивного курения выполнено в затравочной камере объемом 0,2 м³, в которую помещалась группа, состоящая из 6 крыс. Дым от 3-х сигарет «Прима» через отверстие в стенке камеры нагнетался резиновым баллоном в течение 4 минут. Сеансы воз-

действия проводились 2 раза в сутки ежедневно. В зависимости от продолжительности опыта животные были разделены на группы: 1, 2, 3, 4 (крысы находились в эксперименте соответственно 7, 15, 30 и 60 дней).

Забор тимуса проводили по общепринятой методике. Для светооптического исследования тимус фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в смесь парафина с добавлением пчелиного воска (5–6%). Срезы изготавливали на санном микротоме. Окрашенные гематоксилином и эозином препараты заключали в канадский бальзам. Препараты тимуса изучали под микроскопом, используя цитоморфологический комплекс, в состав которого входит микроскоп OLYMPUS BX-41 и цифровая видеокамера. Определяли относительную площадь коркового и мозгового вещества, капсулы и междольковых перегородок. Изучали клеточный состав тимуса. Подсчитывали абсолютное количество разных видов клеток на площади 4900 мкм². Дифференцировали иммунобласты, средние и малые лимфоциты, клетки с фигурами митозов, клетки с пикнотическими ядрами, эпителиальные клетки и макрофаги. Подсчет клеток проводили в субкапсулярной и внутренней зонах коркового вещества и в мозговом веществе. Для всех морфологических данных вычисляли абсолютные и относительные показатели.

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

Полученные результаты и их обсуждение

Исследование тимуса крыс экспериментальной серии показало наличие проявлений акцидентальной инволюции органа. На малом увеличении подобно контролю четко различаются между собой кора и мозговое вещество тимуса. Более интенсивная окраска коркового вещества вызвана большей плотностью расположения в этой области тимоцитов и большим процентом малых лимфоцитов. Граница между корковым и мозговым веществами у крыс, подвергавшихся воздействию табачного дыма, была достаточно выраженной. На некоторых срезах тимуса обнаруживались проявления инверсии коркового вещества. Капсула, покрывающая орган, выглядит утолщенной по отношению к контролю и имеет признаки разволокнения коллагеновых структур. В трабекулах, которые отходят от внутреннего слоя капсулы в толщу органа наблюдались

кровеносные сосуды. Стенка артерий имеет большую толщину, чем у контрольных животных, за счет пролиферации эндотелиоцитов. Вокруг сосудов наблюдали пространства, содержащие тимоциты. Кое-где встречались кровоизлияния в паренхиму тимуса. Дольки органа в разной степени были замещены жировой тканью. По отношению к показателям контроля мы наблюдалось увеличенное количество макрофагов в корковом веществе. Эти клетки имеют относительно большую площадь цитоплазмы, в которой находятся обломки ядер тимоцитов. Популяция эпителиоретикулоцитов претерпевала значительные изменения и в течение эксперимента. Появлялись активированные клетки с очень светлым ядром и большой площадью цитоплазмы. В мозговом веществе их часть формировала тельца Гассалья, состоящие из 5-7 клеток. Эпителиальные каналы у крыс, которые подвергались воздействию табачного дыма, наблюдались чаще, чем в контроле.

Доля коры тимуса крыс, подвергавшихся воздействию табачного дыма, уменьшалась по отношению к контрольным показателям. В 1, 2 и 3 группах животных экспериментальной серии указанный показатель составлял 62,81%, 65,72% и 63,05% соответственно, что на 11,51% ($p < 0,05$), 4,60% ($p > 0,05$) и 10,63% ($p < 0,05$) меньше показателей соответствующих групп контроля. Соответственно, площадь мозгового вещества росла, что нашло свое отражение в уменьшении показателя корково-мозгового индекса у крыс, находившихся в условиях ингаляционного воздействия табачного дыма. Статистически достоверную разницу указанного индекса с показателями контрольной серии мы наблюдали через 30 и 60 воздействия изучаемого фактора.

У животных, подвергавшихся воздействию табачного дыма, наблюдалось уменьшение количества клеток лимфоидного ряда, как в корковом, так и в мозговом веществе тимуса. Общее количество клеток лимфоидной популяции в субкапсулярной зоне коры крыс, подвергавшихся воздействию изучаемого фактора, отличалась от контрольных значений в сторону уменьшения на 9,43% ($p < 0,05$), 7,94% ($p < 0,05$) и 9,08% ($p < 0,05$) – во 2, 3 и 4 группах животных. Более выраженное влияние табачного дыма наблюдались при изучении количества тимоцитов во внутренней зоне коркового вещества, в котором данный показатель также был меньше контроля. В 1 и 2 группах расхождение с данными контрольной серии составило 5,13% ($p > 0,05$) и 7,33% ($p > 0,05$), а в 3 и 4 группах – 14,08% ($p < 0,05$) и 12,83% ($p < 0,05$).

Общее количество клеток лимфоидной популяции в мозговом веществе тимуса крыс 4 группы экспериментальной серии выглядела следующим образом. Большие лимфоциты - 18,20%, большие лимфоциты с проявлениями деструкции - 1,81%, средние лимфоциты - 25,72%, средние лимфоциты с проявлениями деструкции - 3,88%, малые лимфоциты - 36,57%, малые лимфоциты с проявлениями деструкции - 10,37%, лимфоциты в стадии апоптоза - 3,45%.

Экстремальные факторы внешней среды, воздействующие на организм, запускают компенсаторно-адаптационные механизмы, которые изменяют обмен веществ и функциональное состояние органов и тканей. Однократное или кратковременное воздействие этих факторов, как правило, не приводит к стабильной перестройке механизмов регуляции гомеостаза, тогда как длительный и многократный стресс может стать основой развития патологии [11]. Известно, что к одному из главных эндокринных звеньев в ответ на внешние воздействия и формирование адаптации организма относят активацию симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы [4, 13]. Однако и другие звенья эндокринной регуляции играют весьма существенную роль в обеспечении адаптационного ответа организма на стрессорные воздействия [5, 8].

Известно, что эффекты никотина на тимус опосредуются активацией $\alpha 7$ nAChRs, экспрессируемых во многих тканях и клетках, включая клетки иммунной системы, такие как макрофаги и дендритные клетки, дыхательные пути, эпителиальные и эндотелиальные клетки [12, 14]. Никотин подавляет передачу сигналов от NF- κ B, провоспалительного фактора транскрипции [15, 16], или индуцирует экспрессию тристетрапролина через Janus-киназу 2-преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (JAK2 – STAT3), тем самым увеличивая распад мессенджера РНК (мРНК) [10]. Кроме того, фосфоинозитид-3-киназа и пути АМР-активируемой протеинкиназы могут способствовать передаче сигналов, которые вмешиваются в активацию nAChRs и NF- κ B и тем самым мешать продукции различных цитокинов [9].

Выводы

1. Влияние табачного дыма на организм белых крыс приводит к изменениям как зонального, так и клеточного состава вилочковой железы. Эффекты влияния табачного дыма проявляются в уменьшении площади, занимаемой корковым веществом тимуса.

2. Действие табачного дыма приводит к снижению количества клеток лимфоидного ряда в тимусе. В большей степени эти изменения обнаруживаются в субкапсулярной зоне коркового вещества органа.

3. Выраженность гистоморфометрических изменений тимуса зависит от продолжительности действия табачного дыма.

Литература

1. Бобрышева И.В. Морфометрическое исследование тимуса крыс после экспериментальной иммуносупрессии / И.В. Бобрышева, С.А. Кащенко // Украинский морфологический альманах имени профессора В.Г. Ковешникова. – 2017. – Т.15, №3. – С. 13-18.
2. Волошин В.Н. Морфологические изменения тимуса белых крыс после ингаляционного влияния эпихлоргидрина и возможность их коррекции / В.Н. Волошин // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – №2. – С. 131-135.
3. Волошин Н.А. Тимус новорожденных / Н.А. Волошин, Е.А. Григорьева. – Запорожье: Изд-во ЗДМУ, 2011. – 154 с.
4. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. Ростов-на-дону: Издательство Ростовского ун-та, 1990. – 223 с.
5. Горбеев Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / Л.Н. Горбеев. М.: Медпрактика-М, 2007. – 312 с.
6. Пишак В.П. Никотинзависимый оксидативный стресс и роль мелатонина / В.П. Пишак, М.И. Кривчанская, О.А. Громик // Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2013. – Т.8, №4. – С. 17-19.
7. Ровда Ю.И., Ведерникова А.В., Силантьева И.В., Миняйлова Н.Н. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (Часть I) // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – №4. – С. 59-69.
8. Cameron J.L. Stress and Reproduction. Encyclopedia of Hormones / H.L. Henry, A.W. Norman (eds.). USA: Academic Press. 2003. – P. 433-435.
9. Cheng P.Y. The involvement of AMP- activated protein kinases in the anti-inflammatory effect of nicotine in vivo and in vitro / P.Y. Cheng, Y.M. Lee, K.K. Law, [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2007. – Vol. 74. – P. 1758-1765.
10. Jonge W.J. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway / W.J. de Jonge, E.P. van der Zanden, F.O. The, [et al.] // Nat. Immunol. – 2005. – Vol.6. – 2005. – P. 844-851.
11. Larzelere M.M. Stress and death / M.M. Larzelere, G.N. Jones // Primary Care: Clinics in Office Practice. – 2018. – Vol.35(4). – P. 839-856.
12. Li Q. Nicotine reduces TNF-alpha expression through an alpha7 nAChR/MyD88/NF-kB pathway in HBE16 airway epithelial cells / Q. Li, X.D. Zhou, V.P. Kolosov, J.M. Perelman // Cell. Physiol. Biochem. – 2011. – Vol. 27. – P. 605-612.

13. Selye H. *Stress without distress* / H. Selye. Philadelphia, USA: Lippincott, 1974. – 171 p.

14. Sharentuya N. Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cells: a possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia / N. Sharentuya, T. Tomimatsu, K. Mimura, [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2010. Vol. 17. – P. 556-563.

15. Wang H. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis / H. Wang, H. Liao, M. Ochani, [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1216-1221.

16. Yoshikawa H. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I-kappaB phosphorylation and nuclear factor-kappaB transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor α -7 / H. Yoshikawa, M. Kurokawa, N. Ozaki, [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 146. – P. 116-123.

Резюме

Левенец С.В., Луговсков Д.А., Нестеренко А.Н., Грищук М.Г. Особенности структурных изменений в тимусе при воздействии на организм табачного дыма.

Работа выполнена на 48 половозрелых белых крысах-самцах с начальной массой тела 130-150 г. Контрольную серию составили интактные животные. В экспериментальную серию включены животные, у которых изучались строение тимуса на светооптическом уровне при воздействии на организм крыс табачного дыма. Экспериментальное моделирование пассивного курения выполнено в затравочной камере объемом 0,2 м³, в которую помещалась группа, состоящая из 6 крыс. Дым от 3-х сигарет «Прима» через отверстие в стенке камеры нагнетался резиновым баллоном в течение 4 минут. Сеансы воздействия проводились 2 раза в сутки ежедневно. В зависимости от продолжительности опыта животные были разделены на группы: 1, 2, 3, 4 (крысы находились в эксперименте соответственно 7, 15, 30 и 60 дней). Определяли относительную площадь коркового и мозгового вещества, капсулы и междольковых перегородок. Изучали клеточный состав тимуса.

Исследование тимуса крыс экспериментальной серии показало наличие проявлений акцидентальной инволюции органа. Граница между корковым и мозговым веществами у крыс, подвергавшихся воздействию табачного дыма, была достаточно выраженной. На некоторых срезах тимуса обнаруживались проявления инверсии коркового вещества. Капсула, покрывающая орган, выглядит утолщенной по отношению к контролю и имеет признаки разволокнения коллагеновых структур. Доля коры тимуса крыс, подвергавшихся воздействию табачного дыма, уменьшалась по отношению к контрольным показателям. Выраженность гистоморфометрических изменений зависит от продолжительности действия табачного дыма.

Ключевые слова: тимус, крыса, табачный дым, световая микроскопия.

Summary

Levenets S.V., Lugovskov D.A., Nesterenko A.N., Gryshchuk M.G. *Features of structural changes in the thymus when exposed to tobacco smoke on the body.*

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

The study of the thymus of rats of the experimental series showed the presence of manifestations of accidental organ involution. The boundary between cortical and medullary substances in rats exposed to tobacco smoke was quite pronounced. On some sections of the thymus, manifestations of inversion of the cortex were found. The capsule covering the organ appears to be thickened in relation to the control and shows signs of collagen deformation. The proportion of the thymic cortex of rats exposed to tobacco smoke decreased in relation to the control parameters. The severity of histomorphometric changes depends on the duration of exposure to tobacco smoke.

Key words: *thymus, rat, tobacco smoke, light microscopy.*

Рецензент: *д.мед.н., профессор В.Н. Волошин*

ПРОЧНОСТЬ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПАРОВ ФОРМАЛЬДЕГИДА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

В.Е. Нижельский, В.И. Лузин

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

Введение

Формальдегид является важным химическим продуктом в мировой экономике, его воздействию на производстве подвергаются значительное количество работников. Существенно больше лиц подвергаются воздействию формальдегида из окружающей среды, поскольку он присутствует в табачном дыме, автомобильных выхлопах, бытовых товарах и недавно отремонтированных зданиях. Формальдегид также является естественным соединением, которое присутствует в незначительных количествах во всех живых организмах [9]. Международным агентством по изучению рака и Национальной токсикологической программой США на основе эпидемиологических исследований формальдегид был классифицирован как лейкемоген человека [5, 10]. Показано, что у крыс и мышей, подвергшихся воздействию формальдегида во многих тканях и органах возникает окислительный стресс [7, 8]. Различные структурные нарушения могут быть и результатом апоптоза, вызванного окислительным стрессом [6], апоптоз был предложен как возможный механизм, лежащий в основе заболеваний системы кроветворения, таких как апластическая анемия и миелодиспластические синдромы [3, 4].

При всем этом сведения о воздействии паров формальдегида на морфогенез костной системы весьма отрывочны и противоречивы.

Цель исследования – установить особенности прочности плечевых костей у инфантильных и ювенильных белых крыс при воздействии паров формальдегида и обосновать возможности коррекции выявленных изменений настойкой астрагала перепончатого.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на 144 белых крысах-самцах двух возрастных групп: инфантильных с начальной массой тела 40-50 г в

возрасте 1 месяца и ювенильных с начальной массой тела 130–150 г в возрасте 3 месяца. Крысы были распределены на 2 серии – контрольную (Со), подопытную (ФА) и группу с коррекцией (АМТ). Животные серии Со содержались в стандартных условиях вивария. Животные серии ФА подвергались воздействию паров формальдегида в концентрации 2,766 мг/м³ 1 раз в сутки в течение 60 минут в затравочной камере объемом 1 м³. Животные серии АМТ (только ювенильные) получали внутрижелудочного настойку астрагала перепончатого в дозе 100 мг/кг/сутки. Сроки эксперимента составили 10, 20, 30, 60 и 90 суток; часть животных после 60 суток воздействия формальдегида проходили реадaptацию в течение 30 суток и содержались в стандартных условиях вивария. Животные серии АМТ выводились из эксперимента через 10 и 30 суток. После истечения сроков исследования животные выводились из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом.

Биомеханические характеристики плечевых костей исследовали в условиях изгибающей деформации с использованием универсальной нагрузочной машины Р-0,5 при скорости нагружения 0,25 мм/мин до разрушения. Модель нагружения являлась 3-х точечной; расстояние между двумя опорными точками составляло 10 мм. Вычисляли удельную стрелу прогиба (величину обратную жесткости), разрушающий момент, предел прочности, модуль упругости и минимальную работу разрушения кости [1].

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [2].

Полученные результаты и их обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты у подопытных животных оценивали при обязательном сопоставлении с аналогичными показателями одновозрастных интактных животных.

У инфантильных крыс затравка парами формальдегида приводила к прогрессирующему снижению прочности плечевых костей начиная с 10 суток эксперимента. Во все установленные сроки эксперимента разрушающий момент был меньше показателей группы контроля на 5,05%, 6,40%, 7,63%, 7,13% и 7,35%, предел прочности – на 5,69%, 6,18%, 5,58%, 7,47% и 10,27%, модуль упругости – на 6,49%, 6,65%, 6,38%, 7,25% и 9,28%, а минимальная работа разрушения кости – на 5,29%, 6,67%, 8,20%, 9,19% и 9,01%. Вместе с этим

удельная стрела прогиба с 20 суток эксперимента превышала показатели группы контроля на 7,63%, 7,81%, 8,37% и 7,37%.

Таким образом, воздействие паров формальдегида на инфантильных крыс сопровождалось снижением прочности плечевых костей с 10 по 90 сутки эксперимента. По мере увеличения длительности воздействия паров формальдегида выявленные отклонения нарастали.

В ситуации, когда воздействие паров формальдегида прекращалось через 60 суток от начала затравки, к 90 суткам (через 30 суток после прекращения затравки) прочность плечевых костей в некоторой степени восстанавливалась.

При этом к 90 суткам предел прочности, модуль упругости и минимальная работа разрушения кости оставались меньше контрольных на 4,53%, 4,93% и 5,00%. Однако, в сравнении с группой, в которой затравка парами формальдегида не прекращалась, предел прочности, модуль упругости и минимальная работа разрушения кости были больше на 5,19%, 7,07% и 6,37%, а удельная стрела прогиба – меньше на 4,11%.

Таким образом, прекращение воздействия паров формальдегида на организм инфантильных крыс спустя 30 суток после прекращения затравки сопровождается признаками восстановления прочности плечевых костей.

У ювенильных крыс затравка парами формальдегида приводила к прогрессирующему снижению прочности плечевых костей начиная с 20 суток эксперимента. С 20 по 90 сутки эксперимента разрушающий момент был меньше показателей группы контроля на 4,61%, 6,05%, 6,84% и 6,44%, предел прочности – на 5,08%, 7,86%, 6,46% и 8,00%, модуль упругости – на 7,19%, 6,57%, 7,06% и 7,82%, а минимальная работа разрушения кости – на 5,25%, 7,02%, 6,98% и 9,91%. Вместе с этим удельная стрела прогиба с 20 суток эксперимента превышала показатели группы контроля на 4,95%, 6,18%, 6,07% и 8,27%.

Таким образом, воздействие паров формальдегида на ювенильных крыс сопровождалось снижением прочности плечевых костей с 20 по 90 сутки эксперимента. По мере увеличения длительности воздействия паров формальдегида выявленные отклонения, как правило, также нарастали.

В ситуации, когда воздействие паров формальдегида на ювенильных крыс прекращалось через 60 суток от начала затравки,

к 90 суткам (через 30 суток после прекращения затравки) прочность плечевых костей также восстанавливалась.

При этом к 90 суткам предел прочности и минимальная работа разрушения кости оставались меньше контрольных на 4,81% и 4,44%. Однако, в сравнении с группой, в которой затравка парами формальдегида не прекращалась, предел прочности, модуль упругости и минимальная работа разрушения кости были больше на 4,82%, 5,84% и 6,82%.

Таким образом, прекращение воздействия паров формальдегида на организм ювенильных крыс спустя 30 суток после прекращения затравки сопровождается признаками восстановления прочности плечевых костей.

После применения настойки астрагала перепончатого на фоне затравки парами формальдегида у ювенильных крыс статистически значимые отличия от показателей группы без коррекции наблюдались только к 30 суткам эксперимента. К этому сроку разрушающий момент, модуль упругости и минимальная работа разрушения кости превышали значения сравнения на 5,19%, 4,61% и 6,75%, а удельная стрела прогиба была меньше их на 5,10%.

Выводы

Воздействие паров формальдегида в концентрации 2,766 мг/м³ 1 раз в сутки в течение 60 минут на подопытных животных сопровождается снижением прочности плечевых костей, выраженным с 10 по 90 сутки у инфантильных крыс и с 20 по 90 сутки эксперимента у ювенильных животных. Прекращение воздействия паров формальдегида на организм подопытных животных через 30 суток после прекращения затравки сопровождается признаками восстановления прочности плечевых костей; у инфантильных крыс признаки восстановления прочности плечевых костей выражены сильнее. Применения настойки астрагала перепончатого на фоне затравки парами формальдегида у ювенильных крыс сопровождается признаками восстановления прочности плечевых костей только к 30 суткам эксперимента.

Литература

1. Ковешников, В. Г. Скелетные ткани: хрящевая ткань, костная ткань / В. Г. Ковешников, М. Х. Абакаров, В. И. Лузин. – Луганск: Издательство Луганского госмедуниверситета, 2000. – 154 с.
2. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

3. Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes / A. Raza, S. Gezer, S. Mundle, [et al.] // *Blood*. – 1995. – Vol. 86(1). – P. 268–276.
4. Callera, F. Increased apoptotic cells in bone marrow biopsies from patients with aplastic anaemia / F. Callera, R.P. Falcão // *Br. J. Haematol.* – 1997. – Vol. 98(1). – P. 18–20.
5. Characteristics and health effects of formaldehyde and acetaldehyde in an urban area in Iran / M. Delikhoon, M. Fazlzadeh, A. Sorooshian, [et al.] // *Environ Pollut.* – 2018. – Vol. 242(Pt. A). – P. 938–951.
6. Circu M.L. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis / M.L. Circu, T.Y. Aw // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 48(6). – P. 749–762.
7. Early changes to oxidative stress levels following exposure to formaldehyde in ICR mice / T. Matsuoka, A. Takaki, H. Ohtaki, S. Shioda // *J. Toxicol. Sci.* – 2010. – Vol. 35(5). – P. 721–730.
8. Effects of low-dose, long-term formaldehyde exposure on the structure and functions of the ovary in rats / H.X. Wang, X.Y. Wang, D.X. Zhou, [et al.] // *Toxicol. Ind. Health.* – 2013. – Vol. 29(7). – P. 609–615.
9. Formaldehyde and leukemia: epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment / L.P. Zhang, L.E.B. Freeman, J. Nakamura, [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2010. – Vol. 51(3). – P. 181–191.
10. Formaldehyde induces toxicity in mouse bone marrow and hematopoietic stem/progenitor cells and enhances benzene-induced adverse effects / Ch. Wei, H. Wen, L. Yuan, [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2017. – Vol. 91(2). – P. 921–933.

Резюме

Нижельский В.Е., Лузин В.И. Прочность костей скелета белых крыс при воздействии паров формальдегида в разные возрастные периоды.

Цель исследования – установить особенности прочности плечевых костей у инфантильных и ювенильных белых крыс при воздействии паров формальдегида и обосновать возможности коррекции выявленных изменений настойкой астрагала перепончатого. Исследование выполнено на 156 белых крысах-самцах двух возрастных групп: инфантильных с начальной массой тела 40–50 г в возрасте 1 месяца и ювенильных с начальной массой тела 130–150 г в возрасте 3 месяца. Крысы были распределены на 3 серии – контрольную (Co), подопытную (FA) и группу с коррекцией (AMT). Животные серии FA подвергались воздействию паров формальдегида в концентрации 2,766 мг/м³ 1 раз в сутки в течение 60 минут в затравочной камере объемом 1 м³. Животные серии AMT (только ювенильные) получали внутрижелудочного настойку астрагала перепончатого в дозе 100 мг/кг/сутки. Сроки эксперимента составили 10, 20, 30, 60 и 90 суток; часть животных после 60 суток воздействия формальдегида проходили реадaptацию в течение 30 суток и содержались в стандартных условиях вивария. Животные серии AMT выводились из эксперимента через 10 и 30 суток. Исследовали прочность плечевых костей при изгибающей деформации.

ции. Воздействие паров формальдегида в концентрации 2,766 мг/м³ 1 раз в сутки в течение 60 минут на подопытных животных сопровождается снижением прочности плечевых костей, выраженным с 10 по 90 сутки у инфантильных крыс и с 20 по 90 сутки эксперимента у ювенильных животных. Прекращение воздействия паров формальдегида на организм подопытных животных через 30 суток после прекращения затравки сопровождается признаками восстановления прочности плечевых костей; у инфантильных крыс признаки восстановления прочности плечевых костей выражены сильнее. Применения настойки астрагала перепончатого в дозе 100 мг/кг/сутки на фоне затравки парами формальдегида у ювенильных крыс сопровождается признаками восстановления прочности плечевых костей только к 30 суткам эксперимента.

Ключевые слова: крысы, формальдегид, настойка Астрагала перепончатого, скелет, прочность, реадaptация.

Summary

Nizhelsky V.E., Luzin V.I. *Strength of the skeletal bones in white rats exposed to formaldehyde vapors at different age periods.*

The aim of the study - to establish the features of the strength of the humerus in infantile and juvenile white rats exposed to formaldehyde vapor and substantiate the possibility of correcting the revealed changes with *Astragalus membranous* tincture. The study was carried out on 156 white male rats of two age groups: infantile rats with an initial body weight of 40-50 g at the age of 1 month and juvenile with an initial body weight of 130-150 g at the age of 3 months. The rats were divided into 2 series - control (Co), experimental (FA) and a group with correction (AMT). Animals of the FA series were exposed to formaldehyde vapors at a concentration of 2.766 mg/m³ once a day for 60 minutes in a 1 m³ seed chamber. Animals of the AMT group were exposed to formaldehyde vapors and received *Astragalus membranous tinctura* by oral gavage at 100 mg per kg of body weight daily. The duration of the experiment was 10, 20, 30, 60 and 90 days; after 60 days of exposure to formaldehyde, some of the animals underwent readaptation for 30 days and were kept under standard vivarium conditions. Animals of the AMT group were withdrawn from the experiment only 10th and the 30th day. Investigated the strength of the humerus. Exposure to formaldehyde vapors at a concentration of 2.766 mg/m³ once a day for 60 minutes in experimental animals is accompanied by a decrease in the strength of the humerus, expressed from 10 to 90 days in infantile rats and from 20 to 90 days of the experiment in juvenile animals. The termination of the effect of formaldehyde vapors on the organism of experimental animals by 30th days after the termination of the inoculation is accompanied by signs of restoration of the strength of the humerus; in infantile rats, signs of restoration of the strength of the humerus are more pronounced. The use of *Astragalus membranous tincture* at a dose of 100 mg/kg/day against the background of inoculation with formaldehyde vapors in juvenile rats is accompanied by signs of restoration of the strength of the shoulder bones only by the 30th day of the experiment.

Key words: rats, formaldehyde, *Astragalus membranous tinctura*, skeleton, strength, readaptation.

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

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ

А.Н. Серкина, В.И. Лузин

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

Введение

Переломы костей и их лечение, по-прежнему остаются актуальной проблемой в ортопедии и травматологии [8]. Продолжительность лечения и, как следствие, нетрудоспособность приводят к большим финансовым затратам лечебных учреждений и самого больного [1]. В результате перелома конечностей происходят изменения не только в костной ткани, но и в водно-электролитном обмене, нервной и эндокринной регуляции. Происходит перераспределение кровотока. Все это приводит к изменению работы почек, нарушению их секреторной и экскреторной функций. Это, в свою очередь, сказывается на процессе регенерации кости [5]. Нарушение функциональной активности почек может привести к развитию осложнений, что отрицательно влияет на результаты и сроки лечения [6]. В современной медицине активно используются мезенхимальные стволовые клетки (МСК), и травматология не стала исключением. Существуют исследования, доказывающие эффективное применение МСК в лечении переломов [7]. Однако стволовые клетки оказывают воздействие не только на поврежденную костную ткань [13, 14], но и в целом на весь организм благодаря системному влиянию [2, 4]. МСК продуцируют ряд биологически активных веществ, обладающих иммуносупрессорным (например, интерлейкин 6, простагландин E_2 и др.) и паракринным действием (факторы роста, цитокины), ингибируют синтез коллагена, способствуют активации ангиогенных факторов роста. Все эти эффекты приводят к подавлению воспаления, явлений фиброза и окислительного стресса [3, 9].

Цель исследования – изучить изменение органомерических показателей почек при нанесении дефекта большеберцовых костей (ББК) и внутривенном введении МСК в ранние сроки исследования.

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на 120 самцах белых беспородных крыс с массой тела 190–225 г. Повреждение костной ткани создавали путем нанесения стоматологическим бором сквозного дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза обеих ББК (Лузин В.И., Ивченко Д.В., 2005). Культуру стволовых клеток получали следующим способом: полость бедренной кости декапитированных взрослых животных промывали раствором питательной среды. Полученную жидкость ресуспендировали и фильтровали для отделения МСК от гемопоэтических. Далее полученную культуру помещали в питательную среду ИГЛА-МЕМ с добавлением L-глутамина, 10% телячьей эмбриональной сыворотки и двумя антибиотиками. Культивирование проводили в течении 14 дней в HF151UV CO₂-инкубаторе (температура 37°C, концентрация CO₂ 5%). Среду меняли раз в неделю. Жизнеспособность клеток определяли с помощью теста с трипановым синим. Фенотипирование проводили непрямим иммунофлюоресцентным методом с помощью спектра моноклональных антител. Распределение животных по группам проводили следующим образом: 1-я группа - интактные животные (И), 2-я группа - крысы, которым наносили сквозной дефект (Д), 3-я группа - животным на 3(СД₃), 10 (СД₁₀) и 15 (СД₁₅) сутки после нанесения костного дефекта в хвостовую вену вводили по 5 млн. МСК. Через 7, 15, 30, 60 и 90 суток после нанесения дефекта ББК животных выводили из эксперимента путем декапитации под легким эфирным наркозом. Почки выделяли, промывали физиологическим раствором, взвешивали с точностью до 1 мг и проводили измерение длины, ширины и высоты штангенциркулем ШЦ-1с с точностью до 0,1 мм по традиционной схеме. Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

В ходе эксперимента было установлено, что органомерические показатели почек испытуемых крыс зависят от длительности послеоперационного периода и изменяются после внутривенного введения МСК. Результаты представлены в таблице.

Нами установлено, что у животных группы Д максимальные изменения наблюдались на 15-е сутки после операции: абсолютная

и относительная масса почки превышали показатели группы И на 15,90% и 17,75%, длина, ширина и объем – на 4,68%, 9,95% и 28,43%. Толщина была максимальной на 7-е сутки и превышала показатели группы К на 12,16%.

Таблица

Органометрические показатели почек испытуемых крыс ($\bar{X} \pm S_x$)

Группа	Сутки	Абсолютная масса, г	Относит. масса, г	Длина, мм	Ширина, мм	Толщина, мм	Объем почки, мм ³
1	2	3	4	5	6	7	8
К	7	0,482±0,006	0,515±0,02	15,27±0,19	9,82±0,11	7,27±0,08	569,27±7,66
	15	0,487±0,007	0,517±0,013	15,67±0,22	9,72±0,12	7,60±0,10	604,46±6,34
	30	0,568±0,008	0,572±0,016	15,97±0,20	10,02±0,14	7,72±0,11	644,87±8,97
	60	0,581±0,009	0,536±0,019	16,48±0,21	10,35±0,15	7,85±0,10	699,94±11,21
	90	0,581±0,009	0,521±0,13	16,95±0,22	10,40±0,17	8,00±0,10	738,76±25,21
Д	7	0,553±0,008	0,596±0,020	15,97±0,18	10,45±0,12	8,15±0,10	710,62±6,96
	15	0,564±0,006	0,608±0,021	16,40±0,20	10,68±0,13	8,47±0,13	776,30±21,39
	30	0,579±0,010	0,606±0,011	16,37±0,21	10,47±0,11	8,22±0,11	736,55±18,89
	60	0,595±0,007	0,567±0,015	16,57±0,23	10,33±0,12	7,93±0,11	711,03±21,12
	90	0,627±0,007	0,569±0,014	16,75±0,18	10,25±0,14	8,07±0,11	723,80±9,93
СД ₃	7	0,602±0,010	0,629±0,013	16,07±0,15	10,62±0,17	8,28±0,10	738,24±8,02
	15	0,637±0,009	0,639±0,013	16,63±0,25	10,13±0,16	8,15±0,09	717,92±12,70
	30	0,630±0,007	0,627±0,02	16,45±0,19	10,00±0,12	7,72±0,10	663,46±8,84
	60	0,596±0,010	0,533±0,010	16,42±0,23	10,43±0,15	7,87±0,10	705,01±18,67
	90	0,582±0,008	0,503±0,012	16,83±0,19	10,32±0,12	8,03±0,13	730,04±19,87
СД ₁₀	15	0,600±0,008	0,647±0,008	16,58±0,16	10,37±0,07	8,27±0,07	743,01±6,48
	30	0,587±0,008	0,607±0,016	16,33±0,23	10,12±0,06	7,83±0,09	676,56±7,78
	60	0,608±0,008	0,547±0,012	16,43±0,19	10,27±0,14	7,83±0,08	690,80±9,13
	90	0,567±0,009	0,511±0,015	17,00±0,14	10,42±0,09	8,02±0,07	742,37±9,65
СД ₁₅	30	0,612±0,007	0,645±0,012	16,47±0,14	10,17±0,12	7,85±0,1	686,76±5,08
	60	0,607±0,007	0,569±0,009	16,5±0,19	10,32±0,11	7,93±0,11	705,67±6,53
	90	0,585±0,008	0,510±0,005	16,8±0,18	10,47±0,14	8,1±0,09	744,37±8,32

После введения МСК на 3 сутки после операции по сравнению с группой И показатели изменялись следующим образом: абсолютная, относительная масса и длина почки были максимальны на 15 сутки (выше на 30,83%, 23,77% и 6,17%), а вот ширина, толщина и объем – на 7 сутки (выше на 8,15%, 13,99% и 29,68%). По сравнению с аналогичными показателями группы Д у животных группы СД₃ максимальное достоверное увеличение абсолютной массы почки наблюдалось на 15 сутки (больше на 12,89%), объема – на 7 сут-

ки (выше на 3,89%). К 15 суткам достоверно снижались ширина и объем на 5,15% и 7,52%, а к 30 суткам, и толщина на 6,09%.

В группе СД₁₀ по сравнению с группой И максимальные изменения всех показателей наблюдались на 15 сутки после операции: абсолютная и относительная масса были выше на 23,33% и 25,21%, длина, ширина и толщина – на 5,85%, 6,67% и 8,77%. Соответственно и объем увеличивался на 22,92%. По сравнению с аналогичными показателями группы Д максимальное достоверное увеличение абсолютной массы почки наблюдалось на 15 сутки (больше на 6,41%), достоверное снижение ширины, толщины и объема – на 30 сутки (ниже на 3,34%, 4,67% и 8,15%).

В группе СД₁₅ достоверное максимальное увеличение абсолютной, относительной массы и объема почки по сравнению с группой И наблюдалось на 30 сутки (выше на 7,72%, 12,68% и 6,50%). Если сравнивать органомерические показатели с аналогичными у животных группы Д, то максимальное увеличение абсолютной и относительной массы почки наблюдалось на 30 сутки (выше на 5,64% и 6,32%), максимальное достоверное снижение толщины и объема наблюдалось на 30 сутки (ниже на 4,46% и 6,76%).

Полученные нами в ходе исследования данные указывают на усиление гипертрофии почек в условиях нанесения дефекта большеберцовых костей, что очевидно связано с поступлением в кровотоки воспалительных молекул, продуктов гибели клеток и активации перекисного окисления липидов [10, 11]. Признаки гипертрофии наблюдаются преимущественно с 7 по 30 сутки после операции с максимальным проявлением к 15 суткам.

Исследование внутривенного введения МСК в ранние сроки после нанесения дефекта показало эффективность применения стволовых клеток с целью скорейшего восстановления почечной ткани. Данные результаты обусловлены способностью МСК к секреции противовоспалительных цитокинов, подавлению иммунного ответа, увеличению продукции факторов роста, что приводит к снижению гипоксии, процессов свободно-радикального окисления и апоптоза, стимулирует дифференцировку и пролиферацию тканеспецифических предшественников [2, 3, 12, 15]. Наиболее эффективным оказалось введение МСК на 3-и сутки после операции. При этом максимальные изменения наблюдались на 7 сутки и более быстрое восстановление с 15 суток.

Выводы

1. Нанесение дефекта большеберцовых костей приводит к ухудшению функционального состояния организма, что находит свое отражение в изменении морфо-функционального состояния почек, о чем свидетельствуют признаки их компенсаторной гипертрофии. Наиболее выраженные изменения наблюдались на 15 сутки после операции.

2. Применение аллогенных МСК способствует более быстрому восстановлению функций почек, а значит, и всего организма. Скорость восстановления зависит от сроков введения МСК. Наиболее эффективно введение МСК на 3 сутки после перелома.

3. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований использования МСК для коррекции морфо-функционального состояния почек в условиях переломов костей и травматической болезни.

Литература

1. Патогенез типовых реакций организма на травму: учебное пособие / П. В. Глыбочко, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков, [и соавт.]; под ред. проф. Н. П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2011. – 224 с.
2. Гринь, В.К. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в кардиологии и травматологии / В.К. Гринь // Журнал НАМН Украины. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 67–75.
3. Демьяненко, Е. В. Влияние костномозговых мезенхимальных стволовых клеток на функциональные показатели почечной ткани крыс при экспериментальном стрессе / Е. В. Демьяненко, Г. К. Грызунова, Л. И. Усай // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 12. – С. 46–50.
4. Кирпатовский, В.И. Возможности клеточной терапии в восстановлении нарушенной функции органов мочеполовой системы / В.И. Кирпатовский // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2016. – № 1 (56). – С. 60 – 67.
5. Ларионова Т. А. Функциональное состояние почек при лечении переломов костей голени методом чрескостного остеосинтеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Курган, 2004. – 20 с.
6. Лунева, С.Н. Изменение функционального состояния почек после скелетной травмы / С.Н. Лунева, Ю.И. Канаишкова, В.В. Колчерина // Вестник Курганского государственного университета. – 2013. – № 3. – С. 43 – 46.
7. Combinations of growth factors for human mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation / V.H. Blahnova, J. Dankova, M. Rampichova, E. Filova // Bone Joint Res. – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 412-420.

8. Einhorn, T.A. *Fracture healing: mechanisms and interventions* / T.A. Einhorn, L.C. Gerstenfeld // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2015. - Vol. 11 (1). - P. 45-54.
9. Harrison, R.H. *Tissue engineering and regenerative medicine: a year in review* / R.H. Harrison, J.P. St-Pierre, M.M. Stevens // *Tissue Eng. Part B Rev.* - 2014. - Vol. 20, № 1. P. 1-16.
10. *Initiation and early control of tissue regeneration-bone healing as a model system for tissue regeneration.* / K. Schmidt-Bleek, A. Petersen, A. Dienelt, [et al.] // *Expert. Opin. Biol. Ther.* - 2014. - Vol. 14 (2). - P. 247-259.
11. Knight, M.N. *Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration* / M.N. Knight, K.D. Hankenson // *Advances In Wound Care.* - 2013. - Vol. 2, № 6. - P. 306-316.
12. Lee, J.H. *Induced Pluripotent Stem Cell Modeling of Best Disease and Autosomal Recessive Bestrophinopathy* / J.H. Lee, J.O. Oh, C.S. Lee // *Yonsei Med J.* - 2020. - Vol. 61(9). - P. 816-825.
13. *Mineral composition of the skeletal bones after tibia fracture modeling and intravenous injection of mesenchymal stem cells at 15th day after operation* / E. Zinchenko, V. Luzin, Y. Venidiktova, N. Zabolotnaya // *Osteoporosis international.* - 2020. - Vol. 31 (Suppl. 1). - P. 587.
14. *MiR-29b enhances the proliferation and migration of bone marrow mesenchymal stem cells in rats with castration-induced osteoporosis through the PI3K/AKT and TGF- β /Smad signaling pathways* / Y. Wang, X. Han, T. Zang, [et al.] // *Exp Ther Med.* - 2020. - Vol. 20(4). - P. 3185-3195.
15. *Spees, J.L. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function* / J.L. Spees, R.H. Lee, C.A. Gregory // *Stem Cell Res. Ther.* - 2016. - Vol. 7. - P. 125.

Summary

Serkina A.N., Luzin V.I. *Influence of intravenous administration of mesenchymal stem cells on organometric parameters of the kidneys of white rats in the early stages after the application of a defect in the tibia.*

Purpose of the study: to establish the change in organometric parameters of the kidneys during the application of a defect of the tibia (TBC) and intravenous stem cells injected in the early stages of the study. The experiment was carried out on 120 male white outbred rats weighing 190-225 g. The distribution of animals into groups was carried out as follows: group 1 - intact animals (I), group 2 - rats that received a through defect (D), Group 3 - 5 million MSCs were injected into the tail vein on the 3 (SD3), 10 (SD10) and 15 (SD15) days after the application of the bone defect. Across 7, 15, 30, 60, and 90 days after the application of the tibia defect, the animals were decapitated under ether anesthesia. The kidneys were isolated, washed with saline, weighed and the length, width and height were measured. The application of a defect in the tibia leads to degradation in the functional state of the body, which is reflected in a change in the functional activity of the kidneys, as evidenced by signs of compensatory hypertrophy. The most pronounced changes were observed

on the 15th day after surgery. The use of allogeneic MSCs contributes to a more rapid recovery of kidney function, and hence the whole organism. The recovery rate depends on the timing of the introduction of MSCs. The most effective introduction is 3 days after the fracture. The results obtained indicate the prospects for further research on the use of mesenchymal stem cells for the correction of renal function in conditions of bone fractures and traumatic illness.

Key words: rats, organometry, kidneys, bone defect, mesenchymal stem cells.

Резюме

Серкина А.Н., Лузин В.И. Влияние внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на органометрические показатели почек белых крыс в ранние сроки после нанесения дефекта большеберцовых костей.

В данной работе представлены результаты исследования влияния внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на органометрические показатели почек в условиях нанесения дефекта большеберцовых костей (ББК). Целью работы стало определение влияния мезенхимальных стволовых клеток на восстановление почечной ткани в условиях перелома большеберцовых костей. В ходе эксперимента было установлено, что при нанесении дефекта ББК наблюдалось увеличение органометрических параметров почек по сравнению с интактными животными, наиболее выраженное к 15 суткам после операции. Внутривенное введение МСК способствует более быстрому восстановлению почечной ткани. Скорость восстановления почек зависит от сроков введения. Наиболее эффективным, как показало наше исследование, является раннее введение на 3 сутки после нанесения дефекта. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований использования мезенхимальных стволовых клеток для коррекции функции почек в условиях переломов костей и травматической болезни.

Ключевые слова: крысы, органометрия, почки, дефект кости, мезенхимальные стволовые клетки.

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

СТРОЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РАЗЛИЧНЫМИ СПОСОБАМИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ РЕГЕНЕРАТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ

И.В. Соловьева, В.И. Лузин, С.Е. Оберемок
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Травма или перелом костей вызывает достаточно сложную реакцию организма и опосредуется через симпатический отдел нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, которые, в свою очередь, управляют эндокринными, метаболическими и иммунологическими изменениями [4, 5]. Общий метаболический эффект гормональных изменений проявляется усилением катаболизма, который мобилизует субстраты для обеспечения оптимального течения процессов репаративной регенерации [7]. Данный каскад изменений потенциально может быть либо физиологическим путем защиты и восстановления целостности поврежденной ткани, либо патологическим путем индукции дезадаптивной активации различных систем органов [6, 10]. Если изменения гормонального фона и уровня иммунного ответа при переломах костей достаточно подробно описаны в доступной литературе [8, 9], то морфологические изменения в составляющих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при переломах костей, а также при пластике костных дефектов не описаны вообще. В предшествующих исследованиях было доказано, что нанесение дефектов большеберцовых костей половозрелым крысам сопровождается гипертрофией надпочечных желез, выявленной органомертрическими методами. Однако исследования гистологического строения надпочечных желез в данных экспериментальных условиях не проводились [3].

Цель исследования – установить изменения структуры надпочечных желез у крыс после введения мезенхимальных

стволовых клеток на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей.

Материалы и методы исследования

Эксперимент был проведен на 168 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 190–225 г, распределенных на 6 групп: 1-я группа - интактные животные (виварный контроль), 2-я группа - крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм на границе проксимального метафиза и диафиза обеих большеберцовых костей. В 3-4-й группе животным вводили по 5×10^6 мезенхимальных стволовых клеток внутривенно либо в область костного дефекта на 3-и сутки после операции. В 5-6-й группах мезенхимальные стволовые клетки вводили на 10-е сутки после операции. Клетки костного мозга получали из полостей большеберцовых и бедренных костей крыс после их декапитации под эфирным наркозом, клетки помещали в питательную среду «Игла-MEM» («Биолот», Россия) с L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой и антибиотиками, культивировали 14 суток при температуре 37°, в условиях CO₂-инкубатора со сменой среды 1 раз в неделю. Культуру фенотипировали непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью специфических маркеров к МСК. Через 7, 15, 30, 60 и 90 суток после нанесения дефекта большеберцовых костей животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом, выделяли надпочечные железы, фиксировали в 5% нейтральном формалине и заливали в парафин. Готовые гистологические срезы надпочечников на уровне ворот толщиной 6-8 мкм, окрашенные гематоксилином-эозином, исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX 41. Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований «Master of Morphology» («Свідощтво про реєстрацію авторського права № 9604», авторы; В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004) [2].

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [1]. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Все полученные цифровые данные оценивались в первую очередь при сопоставлении с аналогичными показателями группы контрольных интактных животных.

Нанесение дефектов диаметром 2,0 мм в большеберцовых костях сопровождалось гипертрофией надпочечных желез: толщина клубочковой и пучковой зон превышала показатели 1-й группы во все установленные сроки эксперимента на 9,12%, 9,32%, 11,71%, 8,19% и 4,29% и на 9,42%, 13,71%, 15,05%, 9,53% и 7,24%. Толщина сетчатой зоны превышала показатели 1-й группы с 37 по 60 сутки эксперимента на 7,15%, 7,59%, 8,74% и 6,53%, а толщина мозгового вещества с 7 по 30 сутки – на 10,41%, 10,91% и 6,21%.

Таким образом, нанесение сквозных дефектов в большеберцовых костях сопровождается явлениями гипертрофии коркового вещества надпочечных желез с преимущественным увеличением толщины пучковой зоны коркового вещества с максимальными проявлениями к 15-30 суткам эксперимента и постепеннымглаживанием в дальнейшем.

Данные изменения следует рассматривать как явления компенсаторной гипертрофии надпочечных желез в результате активизации функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с целью обеспечения оптимального протекания процессов репаративной регенерации в поврежденной кости и мобилизации кальция из неповрежденных костей скелета [1].

При внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток на 3-и сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей статистически значимые отличия с показателями 2-й группы наблюдались с 15 суток эксперимента.

При этом толщина клубочковой зоны отставала от значений 2-й группы с 15 по 90 сутки на 4,97%, 7,17%, 6,04% и 4,85%, толщина пучковой зоны с 15 по 90 сутки – на 5,47%, 8,27%, 5,10% и 6,18%, толщина сетчатой зоны с 15 по 60 сутки – на 3,90%, 6,35% и 4,48%, а толщина мозгового вещества к 15, 60 и 90 суткам – на 7,92%, 4,08% и 3,64%.

Таким образом, внутривенное введение мезенхимальных стволовых клеток на 3-и сутки после повреждения большеберцовых костей сопровождается более быстрым восстановлением зонального строения надпочечных желез в сравнении с 2-й группой.

При введении мезенхимальных стволовых клеток в область костного дефекта на 3-и сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей статистически значимые отличия с показателями 2-й группы наблюдались также с 15 суток эксперимента. В этих условиях толщина пучковой зоны коркового вещества была меньше

показателей 2-й группы с 15 по 90 сутки эксперимента на 3,87%, 8,96%, 6,30% и 6,85%, толщина клубочковой зоны с 30 по 90 сутки – на 8,94%, 5,34% и 3,81%, толщина мозгового вещества к 15 и 60 суткам – на 6,32% и 4,91%, а толщина сетчатой зоны к 30 и 60 суткам – на 6,29% и 4,71%.

Таким образом, введение мезенхимальных стволовых клеток в область костного дефекта на 3-и сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей сопровождается более быстрым восстановлением зонального строения надпочечных желез в сравнении с 2-й группой. Восстановление зонального строения надпочечников происходит несколько быстрее, чем в 3-й группе.

При внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей статистически значимые отличия с показателями 2-й группы наблюдались с 15 суток эксперимента.

Толщина сетчатой зоны была меньше показателей 2-й группы с 15 по 90 сутки эксперимента на 6,93%, 12,06%, 7,92% и 7,65%, толщина мозгового слоя к 15, 60 и 90 суткам – на 7,67%, 4,25% и 4,35%, толщина клубочковой зоны с 30 по 60 сутки – на 6,62%, 6,83% и 5,32%, а толщина сетчатой зоны к 30 и 60 суткам – на 7,58% и 5,04%.

Таким образом, внутривенное введение мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки после повреждения большеберцовых костей сопровождается более быстрым восстановлением зонального строения надпочечных желез в сравнении с 2-й группой. Степень восстановления несколько выше, чем при внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток на 3-и сутки после операции.

При введении мезенхимальных стволовых клеток в область костного дефекта на 10-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей статистически значимые отличия с показателями 2-й группы наблюдались также с 15 суток эксперимента. В этих условиях толщина клубочковой и пучковой зон коркового вещества надпочечников была меньше показателей 2-й группы с 15 по 90 сутки эксперимента на 4,29%, 7,35%, 7,40% и 5,02% и на 8,63%, 12,96%, 6,77% и 6,62%, толщина мозгового вещества к 15 и 60 суткам – на 6,41% и 5,14%, а толщина сетчатой зоны к 30 и 60 суткам – на 8,16% и 4,45%.

Таким образом, введение мезенхимальных стволовых клеток в область костного дефекта на 10-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей сопровождается также более быстрым восстановлением зонального строения надпочечных желез

в сравнении с 2-й группой. Восстановление зонального строения надпочечников происходит несколько быстрее, чем в 4-й группе.

Выводы

Нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождается явлениями гипертрофии коркового вещества надпочечных желез с преимущественным увеличением толщины пучковой зоны коркового вещества с максимальными проявлениями к 15-30 суткам эксперимента и постепенным сглаживанием в дальнейшем. Введение мезенхимальных стволовых клеток (как внутривенное, так и в область костного дефекта) сопровождается ускорением восстановления зонального строения надпочечников. Введение мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки после операции более эффективно, чем введение на 3-и сутки.

Литература

1. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – Киев: «Морион», 2001. – 210 с.
2. Овчаренко, В.В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology» / В. В. Овчаренко, В. В. Маврич // Свід. про реєстрацію авт. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.
3. Соловьева И.В. Некоторые показатели органомерии надпочечных желез при введении мезенхимальных стволовых клеток в дефект большеберцовых костей на 1-й стадии формирования регенерата / И.В. Соловьева, С.Е. Оберемок // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – № 2. – С. 89-93.
4. Ben-Menachem E. Hormonal and metabolic response to trauma / E. Ben-Menachem, D. J. Cooper // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 12(9). – P. 409-411.
5. Bröchner A.C. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma / A. C. Bröchner, P. Toft // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 17. – P. 43.
6. Differential fracture response to traumatic brain injury suggests dominance of neuroinflammatory response in polytrauma / K. Morioka, Y. Marmor, J.A. Sacramento [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – P. 12199.
7. Foex B.A. Systemic responses to trauma / B.A. Foex // *British Medical Bulletin*. – 1999. – Vol. 55(4). – P. 726-743.
8. Osipov B. Systemic bone loss after fracture / B. Osipov, A.J. Emami, B.A. Christiansen // *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* – 2018. – Vol. 16(4). – P. 116-130.
9. The inflammatory phase of fracture healing is influenced by oestrogen status in mice / M. Haffner-Luntzer, V. Fischer, K. Prystaz, [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2017. – Vol. 22. – P. 23.

10. *The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment* / J.M. Lord, M.J. Midwinter, Yen-Fu Chen [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384(9952). – P. 1455–1465.

Резюме

Соловьева И.В., Лузин В.И., Оберемок С.Е. *Строение надпочечников после введения мезенхимальных стволовых клеток различными способами на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей*

Эксперимент проведен на 168 белых крысах-самцах с исходной массой 190–225 г, распределенных на 6 групп: 1-я группа - контроль, 2-я группа - крысы, которым наносили дефект диаметром 2,0 мм обеих большеберцовых костей (ББК). В 3-4-й группе животным вводили по 5×10^6 мезенхимальных стволовых клеток (МСК) внутривенно либо в область костного дефекта на 3-и сутки после операции. В 5-6-й группах МСК вводили на 10-е сутки после операции. МСК получали из клеток костного мозга ББК, их фенотипирование проводили непрямым иммунофлюоресцентным методом. Сроки эксперимента составили 7, 15, 30, 60 и 90 суток от момента нанесения дефекта. На гистологических срезах надпочечных желез на уровне ворот, окрашенных гематоксилином-эозином, исследовали зональное строение надпочечников. Нанесение дефекта в ББК сопровождается явлениями гипертрофии коркового вещества надпочечных желез с преимущественным увеличением толщиной пучковой зоны коркового вещества с максимальными проявлениями к 15-30 суткам эксперимента и постепенным сглаживанием в дальнейшем. Введение МСК (как внутривенное, так и в область костного дефекта) сопровождается ускорением восстановления зонального строения надпочечников. Введение МСК на 10-е сутки после операции более эффективно, чем введение на 3-и сутки.

Ключевые слова: костный дефект, надпочечные железы, гистологическое строение, мезенхимальные стволовые клетки.

Summary

Solovyova I.V., Luzin V.I., Oberemok S.E. *The structure of the adrenal glands after the injection of mesenchymal stem cells by different methods at different stages of the formation of the tibia regenerate.*

The experiment was carried out on 168 male white rats with an initial weight of 190–225 g, distributed into 6 groups: group 1 - control, group 2 - rats that received a 2.0 mm diameter defect in both tibia (TIB). In group 3-4, animals were injected with 5×10^6 mesenchymal stem cells (MSC) intravenously or into the area of the bone defect for 3th days after the operation. In groups 5-6, MSCs were injected on the 10th day after surgery. MSCs were obtained from TIB bone marrow cells; their phenotyping was performed by an indirect immunofluorescence method. The duration of the experiment was 7, 15, 30, 60 and 90 days from the moment of the defect. On histological sections of the adrenal glands at the level of the hilum, stained with hematoxylin-eosin, the zonal structure of the adrenal glands was examined. The application of a defect in the TIB is accompanied by the phenomena of hypertrophy of the adrenal cortex with a predominant increase in the thickness of the bundle zone of the cortical substance with maximum manifestations by 15-30 days of the experiment and gradual smoothing thereafter. The introduction of MSCs (both intravenous and in the area of the bone defect) is accompanied by the acceleration of the restoration of the zonal structure of the adrenal glands. The introduction of MSCs on the 10th day after the operation is more effective than the introduction on the 3rd day.

Key words: bone defect, adrenal glands, histological structure, mesenchymal stem cells.

Рецензент: д.мед.н., профессор В.Н. Волошин

**АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
БИОХИМИИ**

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СТРЕССОВЫМ
РАССТРОЙСТВОМ**

Ю.В. Сидоренко, Л.Н. Иванова

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

Введение

Общими для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) являются не только их распространенность, но и психоэмоциональные проявления, метаболические, иммунные нарушения, повышение уровня активных форм кислорода и эндотелиальная дисфункция [1, 2, 4, 5]. Психоэмоциональные воздействия входят в число ведущих факторов риска ИБС, среди которых выделяют неблагоприятные жизненные и часто повторяющиеся стрессовые ситуации, в том числе и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [3, 10].

В течение последних десятилетий многочисленные работы зарубежных и отечественных исследователей продемонстрировали интересные данные о функции эндотелия сосудов. Выраженность дисфункции эндотелия у больных с документированным поражением коронарных сосудов сердца является доказанным маркером неблагоприятного прогноза, а курение - одним из факторов, ведущих к нарушению эндотелиальной функции. ЭТ-1 - вещество, которое обеспечивает реализацию негативного влияния на структурно-функциональное состояние органов и тканей, а оксид азота - эндогенный вазодилататор, играющий важную роль в регуляции сократительной активности миокарда, сосудистого тонуса, свертываемости крови и клеточной пролиферации [1,2,4,6,9].

Целью исследования явилось изучение функционального состояния сосудистого эндотелия по уровню ЭТ-1 и метаболитов оксида азота в плазме крови у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и ПТСР.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 204 больных ИБС, которые проходили лечение на клинических базах кафедры пропедевтики внутренней медицины ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», средний возраст которых составлял $54,81 \pm 3,17$ лет.

У 148 пациентов ИБС протекала в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР (I группа), средний возраст которых составил $56,85 \pm 2,25$ лет. II группу составили 56 пациентов, у которых ИБС носила изолированный характер (средний возраст - $53,54 \pm 2,18$ лет).

Верификацию диагноза ХОБЛ проводили в соответствии с рекомендациями международной программы Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ [7]; ИБС (стабильная стенокардия ФК I-III) - на основании рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов [8], ПТСР (тревожный тип) согласно МКБ 10 (F43.1) устанавливался врачом консультантом (невролог и/или психотерапевт).

Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли в плазме крови с помощью иммуноферментного набора фирмы "Amersham Pharmacia Biotech" и колонок для аффинной хроматографии фирмы "Amersham Pharmacia Biotech", согласно инструкции по модификациям. Метод определения конечных стабильных метаболитов NO в крови базируется на восстановлении нитратов (NO_3) до нитритов (NO_2). Оптическую плотность измеряют на спектрофотометре СФ - 46 (ФЭК) при длине волны 540 нм. Расчет количества нитритов осуществляется по калибровочному графику, построенному по нитриту азота. Плазменный уровень стабильного метаболита NO - NO_2 определяли спектрофотометрическим методом по реакции Грисса, а метаболит NO_3 - спектрофотометрическим методом с помощью реактива бруцина.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Excel и Statistica.

Полученные результаты и их обсуждение

В результате исследования уровня ЭТ-1 в плазме крови выявлено значительное повышение данного показателя в группе с коморбидным течением ИБС и ХОБЛ на фоне ПТСР: концентрация ЭТ-1 была повышена относительно нормы в 3,14 раза ($18,7 \pm 0,37$ пг/мл; $P < 0,001$) и показателя II группы - в 2 раза ($9,42 \pm 0,44$ пг/мл; $P < 0,01$). Кратность различий между уровнем ЭТ-1 и нормой в группе с изолированной ИБС составила 1,58 раза ($P < 0,05$) (Рисунок 1).



Рисунок 1. Уровень ЭТ-1 у обследованных больных.

Результаты исследования уровня концентрации ЭТ-1 в плазме крови больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР в зависимости от типа обострения воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание ЭТ-1 у больных с коморбидной патологией

Тип обострения по Anthonisen et al.	Концентрация ЭТ-1, пг/мл
I тип обострения, n=18	20,8±0,21**
II тип обострения, n=89	16,9±0,11*
III тип обострения, n=41	7,1±0,09
Норма	5,960,34

Примечание: * – Достоверность отличия с контролем при $P < 0,05$, ** – при $P < 0,01$.

У больных с сочетанной патологией кардиореспираторной системы на фоне ПТСР с I типом обострения по Anthonisen et al. уровень концентрации ЭТ-1 в плазме крови равнялся $20,8 \pm 0,21$ пг/мл и превышал показатель нормы в 3,2 раза ($P < 0,01$); у пациентов со II типом обострения - $16,9 \pm 0,11$ пг/мл, превышая показатель нормы в 2,6 раза ($P < 0,05$) и с III типом обострения - соответственно $7,1 \pm 0,09$ пг/мл и 1,3 раза ($P < 0,05$) (Рисунок 2).

Таким образом, выявлена четкая взаимосвязь между выраженностью клинических симптомов при обострении ХОБЛ у больных с ИБС на фоне ПТСР и функциональным состоянием сосудистого эндотелия.

При анализе взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 и интенсивностью курения выявлена слабая корреляционная связь ($r = +0,30$; $P < 0,05$).

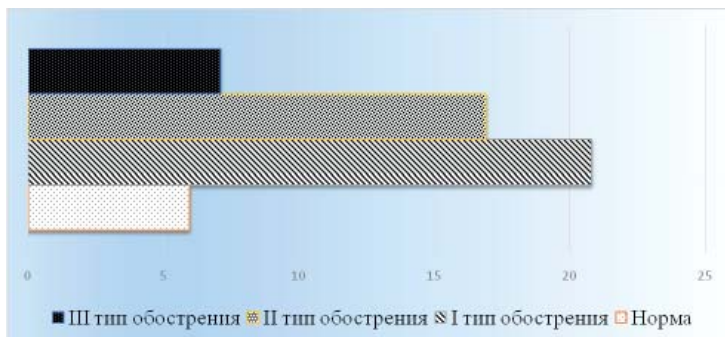


Рисунок 2. Зависимость содержания ЭТ-1 от выраженности клинических симптомов ХОБЛ у больных с коморбидной патологией.

При оценке содержания стабильных метаболитов NO у больных с сочетанной кардиореспираторной патологией на фоне ПТСП установлено, что суммарное содержание конечных метаболитов NO было ниже нормы в 1,5 раза и составляло $17,3 \pm 0,53$ мкмоль/л ($P < 0,001$) (таблица 2).

Таблица 2

Уровень нитритов и нитратов у обследованных больных ($M \pm m$)

Показатель	Норма	I группа (n=148)	II группа (n=56)	P
NO ₂ , мкмоль/л	$10,8 \pm 0,64$	$7,6 \pm 0,19^{***}$	$9,1 \pm 0,29$	$< 0,01$
NO ₃ , мкмоль/л	$12,6 \pm 0,6$	$9,7 \pm 0,37^{**}$	$11,4 \pm 0,27$	$< 0,05$
NO ₂ +NO ₃	$23,4 \pm 0,64$	$17,3 \pm 0,53^*$	$20,5 \pm 0,37^*$	$< 0,01$

Содержание NO₂ составляло $7,6 \pm 0,19$ мкмоль/л, что было меньше нормы в 1,4 раза ($P < 0,001$); NO₃ - $9,7 \pm 0,37$ мкмоль/л, то есть кратность уменьшения составляла 1,3 раза ($P < 0,01$). У больных II группы содержание суммарных конечных метаболитов NO было ниже нормы в 1,14 раза и составляло $20,5 \pm 0,37$ мкмоль/л ($P < 0,05$) (Рисунок 3).

В то же время уровень каждого из нитратов (NO₂ и NO₃) у пациентов II группы достоверно от нормы не отличался ($P > 0,05$). Кратность разницы между содержанием NO₂ и NO₃ в исследуемых группах составляла соответственно 1,2 ($P < 0,01$) и 1,17 ($P < 0,05$) раза. Следовательно, наличие коморбидной патологии негативно влияет на уровень стабильных метаболитов NO в крови больных.

Сопоставление изменений показателей, которые ассоциируют с метаболизмом NO, у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ на

фоне ПТСР в зависимости от ФК стенокардии выявило наиболее выраженные различия при ФК III (Таблица 3).

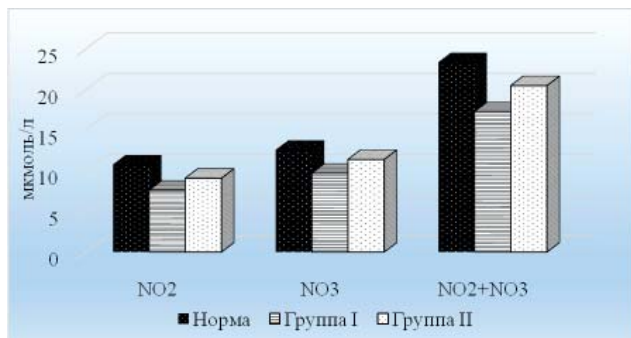


Рисунок 3. Влияние коморбидности на уровень стабильных метаболитов NO в крови больных.

Таблица 3

Уровень нитритов и нитратов у больных сочетанной кардиореспираторной патологией на фоне ПТСР ($M \pm m$)

Показатели	Норма	ФК стенокардии напряжения у больных I группы (n=225)		
		ФК I (n=43)	ФК II (n=121)	ФК III (n=61)
NO ₂ , мкмоль/л	10,8±0,64	9,6±0,45	8,4±0,27**	6,8±0,21***
NO ₃ , мкмоль/л	12,6±0,6	10,7±0,46*	9,8±0,49**	8,3±0,25***
NO ₂ +NO ₃	23,4±0,64	20,3±0,77**	18,2±0,81***	15,1±0,37***

Примечание: * достоверность отличия с контролем при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

Содержание NO₂ в крови больных составляло 6,8±0,21 мкмоль/мл, NO₃ - 8,3±0,25 мкмоль/мл, суммарное содержание NO₂+NO₃ (NO_x) - 15,1±0,37 мкмоль/мл ($P < 0,05$), т.е. было в 1,55 раза меньше нормы. В то же время в группе пациентов со стенокардией ФК I содержание NO₂ составляло 9,6±0,45 мкмоль/мл, NO₃ - 10,7±0,46 мкмоль/мл, NO_x - 20,3±0,77 мкмоль/мл; при ФК II у больных с сочетанной патологией NO₂ - 8,4±0,27 мкмоль/мл; NO₃ - 9,8±0,49 мкмоль/л и NO_x - 18,2±0,81 мкмоль/мл ($P < 0,05$). Установлена положительная корреляция NO_x с интегральным индексом Ф ($r = +0,45$; $P < 0,05$) и отрицательная с ОХС ($r = -0,41$; $P < 0,05$), что свидетельствовало о взаимосвязи функционального состояния сосудистого

эндотелия и атерогенеза. Наличие дисфункции эндотелия может быть неблагоприятным прогностическим фактором в отношении развития осложнений ИБС.

Выводы

1. У больных I группы концентрация ЭТ-1 была повышена в среднем в 3,14 раза ($P<0,001$), суммарное содержание конечных метаболитов NO снижено в 1,5 раза ($P<0,05$), NO₂ - в 1,4 раза ($P<0,05$); NO₃ - в 1,3 раза ($P<0,05$) относительно нормы. У больных II группы содержание ЭТ-1 было повышено в среднем в 1,58 раза ($P<0,05$); суммарных конечных метаболитов NO снижено в 1,14 раза ($P<0,05$).

2. Положительная корреляция эндотелийзависимой вазодилатации по ЭТ-1 и уровню ОХС ($r=+0,67$) и отрицательная - NO_x с концентрацией ОХС ($r=-0,41$) свидетельствовала о тесной взаимосвязи процессов эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Наличие дисфункции эндотелия может быть неблагоприятным прогностическим фактором в отношении развития осложнений ИБС.

Литература

1. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Бабушкина И.В. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - №2. - С. 165-170.
2. Киреева, В. В. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты / В.В. Киреева, Н.В. Кох, Г.И. Лифшиц // Росс. кардиол. журнал. - 2014. - № 10 (114). - С. 23-28.
3. Мкртчян В.Р. Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / В.Р. Мкртчян, Н.Г. Бенделиани, Л.З. Кожокова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2014. - № 15 (2). - С. 1-68.
4. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Яковлева Н.Ф. // Сибирское медицинское обозрение. - 2010. - Т. 64, №4. - С. 7-11.
5. Частота выявления атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степени тяжести / О.М. Поликутна [и др.] // Кардиология. - 2015. - №7. - С. 26-31.
6. Determinants of endothelial function in patients with COPD / C.F. Clarenbach [et al.] // Eur. Respir. J. - 2013. - Vol. 42(5). - P. 1194-1204.

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. – Режим доступа: www.goldcopd.org/.

8. Guidelines on the management of stable coronary artery disease ECS 2013 / G. Montalescot [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.

9. Lung volume reduction surgery and improvement of endothelial function and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / C.F. Clarenbach, N.A. Sievi, M. Brock [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192 (3). – P. 307-314.

10. Metabolic, autonomic and immune markers for cardiovascular disease in posttraumatic stress disorder / J.L. Kibler, M. Tursich, M. Ma [et al.] // *World Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 6. – P. 455-461.

Резюме

Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и посттравматическим стрессовым расстройством.

В статье приведены данные обследования больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и посттравматическим стрессовым расстройством, у которых эндотелиальная дисфункция проявлялась ростом уровня ЭТ-1 и уменьшением метаболитов оксида азота в крови. Положительная корреляция эндотелийзависимой вазодилатации по ЭТ-1 и уровню ОХС ($r=+0,67$) и отрицательная - NOx с концентрацией ОХС ($r=-0,41$) свидетельствовала о тесной взаимосвязи процессов эндотелиальной дисфункции и атерогенеза.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, посттравматическое стрессовое расстройство, эндотелиальная дисфункция.

Summary

Sydorenko Yu.V., Ivanova L.N. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease and post-traumatic stress disorder.

The article presents the data of examination of patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease and post-traumatic stress disorder, in whom endothelial dysfunction was manifested by an increase in the level of ET-1 and a decrease in nitric oxide metabolites in the blood. Positive correlation of endothelium-dependent vasodilation in terms of ET-1 and total cholesterol level ($r = +0.67$) and negative - NOx with total cholesterol concentration ($r = -0.41$) indicated a close relationship between the processes of endothelial dysfunction and atherogenesis.

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

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

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

С.В. Ярцева

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Распространенность БА в разных странах на сегодняшний день составляет от 3% до 15% населения. По данным ВОЗ, в настоящее время около 334 млн людей в мире страдают бронхиальной астмой (БА) [19] и заболеваемость продолжает расти. Причем в экономически развитых государствах за последние три десятилетия число больных с этим диагнозом возросло более чем втрое [22], при этом параллельно растет число больных астмой в сочетании с ожирением [18]. В то же время, на современном этапе одной из наиболее важных причин увеличения заболеваемости, смертности, а также расходов на здравоохранение, является проблема ожирения [7]. Так по данным 2016 г. в мире 39% взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, а 13% страдали ожирением. [25]. Исследования последних десятилетий демонстрируют связь между ожирением или избыточной массой тела и БА, в частности, есть данные, что ожирение или повышение индекса массы тела (ИМТ) в раннем детском возрасте чаще, чем в общей популяции, предшествуют развитию БА у детей и взрослых [17,20]. Установлено, что избыточная масса тела или ожирение повышают риск развития БА, увеличивают ее тяжесть. Возможна и обратная ситуация — недостаточный контроль БА может привести к уменьшению физической активности больного и развитию ожирения. Некоторые исследователи показывают, что у детей ожирение, связанное с БА, преимущественно развивается у девочек [20]. В то же время другие исследователи показали аналогичную связь у мальчиков [21].

На сегодняшний день бронхиальную астму рассматривают как хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, в развитии и поддержании которого принимают участие различные клеточные элементы, такие как эозинофилы, тучные

клетки, Т-лимфоциты, макрофаги и каскад различных медиаторов [14]. Однако ключевая роль при БА отводится цистеиновым лейкотриенам (Лт), которые являются мощными бронхоконстрикторами, принимают участие в повышении проницаемости сосудов и гиперсекреции слизи, высвобождении нейروпептидаз, влияют на активацию эозинофилов, гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов и депозицию коллагена [1,16]. Известно, что Лт продуцируются различными воспалительными клетками, участвующими в патогенезе БА, включая эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, моноциты [16]. Гиперпродукция Лт начинается при взаимодействии клеток, синтезирующих Лт, с комплексом «антиген — антигено» или комплексом «IgE — антигено». Лейкотриены А₄, В₄, С₄, D₄, Е₄ синтезируются по липоксигеназному пути из мембраносвязанной арахидоновой кислоты во время клеточной активации с участием фермента 5липоксигеназы.

В современной литературе, ожирение, наряду с генетическими факторами и полом пациента, обозначено как один из главных факторов риска развития БА [24]. Это может быть обусловлено тем, что гипертрофированная висцеральная жировая ткань, инфильтрированная макрофагами и способна выделять провоспалительные цитокины и адипокины, приводя к поддержанию в организме хронического низкоинтенсивного воспаления и развитию системных осложнений ожирения [8]. На сегодняшний день в литературе выделяют определенный фенотип БА: «бронхиальная астма, сочетающаяся с ожирением», которая развивается преимущественно у женщин и дебютирует на фоне ожирения [4, 23].

Целью исследования было изучение факторов, определяющих системное воспаления у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, ассоциированной с ожирением.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 72 пациента в период стационарного лечения с обострением персистирующей БА средней степени тяжести, в т.ч. с нормальной массой тела 35 больных (1 группа) и 37 пациента с БА и ожирением (2-я группа). Диагноз БА и ожирения был выставлен на основании комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования в соответствии с действующими протоколами [10]. Средний возраст обследуемых пациентов был 38,3±4,7 лет. В обеих группах преобладали паци-

ентки женского пола, которые составили 66 и 68%, соответственно. Длительность заболевания БА равнялась $18,1 \pm 2,3$ лет. Для диагностики ожирения всем пациентам была проведена антропометрия с вычислением индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ), бедер (ОБ) и их отношения (ОТ/ОБ) для косвенной оценки массы внутриабдоминальной жировой ткани.

Всем пациентам выполнялись общеклинические, биохимические и инструментальные исследования: у пациентов определяли показатели периферической крови (уровень лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ) [3]. Концентрация С-реактивного белка (СРБ) определялась латекс-диметричным методом с тест-системой Roche Diagnostics (Швейцария). В мокроте также оценивали количество лейкоцитов путем световой микроскопии. Фагоцитарная активность моноцитов определялась чашечным методом [11]: рассчитывали показатели фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ) (в качестве объекта фагоцитоза использовалась живая суточная культура *St. aureus*). Изучалась динамика уровня Лт В4 (LTB₄) крови методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ELISA kit (EnzoLifeSciences, USA). Инструментальное обследование включало спирографию аппаратом «Microlab» (MIR, Италия). Определяли следующие показатели функции внешнего дыхания (ФВД): жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ1), максимальную объемную скорости (МОС25, МОС50, МОС75). Суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) по дневникам самонаблюдения за период пребывания в стационаре (разность между максимальным и минимальным значениями в течение дня в процентном отношении за день и усредненное за период пребывания в стационаре). Для определения референтной нормы всех изучаемых показателей были обследованы 25 практически здоровых лиц такого же возраста и пола. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладных программ MS Excel 2003 и Statistica 6.0

Полученные результаты и их обсуждение

При проведении обследования у пациентов I группы ИМТ, в среднем, составил $23,9 \pm 0,8$ кг/м², что превышало значения контрольной группы, в среднем, на 4,8%. Существенной разницы в ОТ у пациентов I группы в сравнении с практически здоровыми лицами

не определялось, однако, ОБ у них достигал $102,1 \pm 3,0$ см и был достоверно меньше, чем у здоровых, на 7,4 %. Это привело к увеличению показателя ОТ/ОБ пациентов I группы на 5,7% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. У больных 2 группы 25 больных (67%) с учетом рассчитанного ИМТ имели ожирение 1 степени и 12 (33%) 2 степени. Абдоминальный тип ожирения был установлен у 84 % пациентов, что характеризовалось соотношением ОТ/ОБ $> 0,85$ у женщин и ОТ/ОБ > 1 у мужчин.

При проведении спирометрии в период обострения у обследованных пациентов 2 группы, как видно из таблицы 1, была отмечена тенденция к снижению показателя ЖЕЛ, достоверно более низкие значения ОФВ₁ и МОС₇₅.

Таблица 1

Показатели спирометрии у обследованных больных

Показатель, % от должного	1-я группа	2-я группа
ЖЕЛ,	$76,15 \pm 4,7$	$71,09 \pm 3,6^*$
ОФВ ₁	$75,72 \pm 3,15$	$69,7 \pm 2,27^*$
ФЖЕЛ	$74,36 \pm 5,2$	$71,12 \pm 4,8$
МОС ₂₅	$56,12 \pm 4,13$	$51,74 \pm 3,9$
МОС ₇₅	$53,87 \pm 3,1$	$47,15 \pm 2,7^*$
МОС ₅₀	$55,64 \pm 7,3$	$48,31 \pm 8,4$
ПОС	$67,18 \pm 7,9$	$61,7 \pm 5,3$
Суточная вариабельность ПСВ, %	$24,3 \pm 1,6$	$26,8 \pm 2,7$

Примечание: $p < 0,05$ – при сравнении показателей между группами.

Указанные изменения спирограммы у обследованных лиц свидетельствует об обструктивных нарушениях функции внешнего дыхания (ФВД) у больных БА, которые выражены более значительно при наличии абдоминального ожирения.

Уменьшение объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания, отмеченное у больных БА, сочетанной с ожирением, по сравнению с пациентами с БА и нормальной массой тела, отмечалось в исследованиях такой коморбидности [15]. Как указывалось, такие изменения связаны с уменьшением податливости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг ребер и, вследствие этого, затруднением в увеличении объема грудной клетки на вдохе - изменением механических свойств лёгких. В связи с отложением жира в дыхательных путях при коморбидности с

ожирением, нарушается способность хрящевых колец поддерживать нормальный просвет дыхательных путей, что, наряду с отложением жира в средостении и в брюшной полости обуславливает изменение физиологии дыхания и вносит дополнительный вклад в ухудшение бронхиальной проходимости у больных с БА [24]. Очевидно, поэтому у пациентов 2 группы выявлялась отрицательная корреляционная зависимость между показателем ОТ/ОБ и ОФВ1 ($r=-0,314$, $p<0,05$), которой не было у больных 1 группы.

Лабораторные исследования у пациентов обеих групп в гемограмме выявляли повышение уровня лейкоцитов до $9,1\pm3,06 \times 10^9/\text{л}$ и $9,3\pm2,41 \times 10^9/\text{л}$, соответственно в 1-й и 2-й группах, или, в среднем, на 5,6 % по сравнению с практически здоровыми лицами ($7,62 \pm 0,84$) $\times 10^9/\text{л}$. СОЭ у исследованных пациентов равнялась соответственно $16,3\pm2,1$ мм/час и $17,1\pm2,4$ мм/час в 1 и 2-й группах ($p>0,05$).

Количество нейтрофильных лейкоцитов в мокроте у пациентов 1-й группы составляло ($64,79\pm5,6$) нейтрофильных лейкоцитов в п/зр., у пациентов 2-й группы данный показатель равнялся $67,7\pm4,3$ клеток в п/зр. В мокроте всех больных, наряду с лейкоцитами, обнаруживались эозинофилы в количестве ($15,3\pm2,1$) и ($18,6\pm1,9$) в 1-й и 2-й группах соответственно.

Анализ содержания в крови ЛтВ4 – продукта активированных нейтрофилов выявил более выраженные изменения у пациентов 2 группы. Так, уровень ЛтВ4 у пациентов 1 группы превышал референтные показатели ($329,4\pm31,6$ пг/мл) в 11,3 раз ($3722,2\pm246,1$ пг/мл), а у пациентов 2 группы – в 14,7 раз – ($4842,2\pm312,3$ пг/мл), что свидетельствовало о более значительной продукции провоспалительного медиатора у пациентов с БА и сопутствующим ожирением. Между количеством лейкоцитов в мокроте и уровнем ЛтВ4 в крови больных были обнаружены сильные корреляционные связи в обеих группах пациентов, соответственно: ($r=-0,714$, $p<0,05$) – в 1-й и ($r=-0,732$, $p<0,05$) – во 2-й группе.

Концентрация С-реактивного белка (СРБ) в крови больных БА составляла ($5,6\pm0,7$) г/л и была выше его значений у практически здоровых лиц ($4,2\pm0,6$ г/л) в 1,3 раза ($p<0,05$). У больных 2 группы уровень СРБ достигал $6,8\pm0,5$ г/л, был выше референтной нормы в 1,6 раза и превышал аналогичный показатель лиц 1 группы в 1,2 раза ($p<0,05$). Между концентрацией СРБ и уровнем ЛтВ4 в крови больных 1 группы выявлялась позитивная корреляционная зависи-

мость ($r=+0,302$, $p<0,05$); у больных 2-й группы эта зависимость была средней силы ($r=+0,431$, $p<0,05$), что подтверждает участие ЛтВ4 в системном воспалении у пациентов с БА, интенсивность которого выше при сочетанном течении БА и ожирения. Этот факт позволяет оценить ЛтВ4 как маркер системного воспаления при БА и ее сочетании с ожирением. Важность поиска неинвазивных маркеров воспалительного процесса у больных БА находила неоднократное подтверждение у исследователей [5]. Клиническое значение концентрации ЛтВ4 в крови больных БА для оценки выраженности системного воспаления при диагностике обострения заболевания и прогноза его течения было отмечено и в исследованиях Чумак Ю.Ю.[9].

Между содержанием ЛтВ4 и уровнем ОФВ1 у больных 1-й и 2-й групп были обнаружены корреляционные связи: соответственно ($r=-0,425$, $p<0,05$) и ($r=-0,527$, $p<0,05$), что подтверждает негативное влияние повышенной концентрации ЛтВ4 на бронхиальную проходимость у исследованных пациентов, наиболее выраженное при БА, ассоциированной с ожирением. На возможность оценки количества ЛтВ4 как маркера системного воспаления, способствующего ухудшению бронхиальной проходимости и усилению одышки у больных ХОБЛ, указывал Е. И. Шмелев [13].

Первой линией защиты при воспалительном процессе любой этиологии служит система неспецифического иммунитета с участием моноцитов. Исследование фагоцитарной активности моноцитов показало, что у пациентов 1 группы имело место уменьшение показателя ФЧ в 1,2 раза ($p<0,05$) до $(2,62\pm 0,12)$ у.е. при норме $3,30\pm 0,18$ у.е. ФИ составлял $19,3\pm 1,30$ %, был ниже показателя здоровых лиц, в среднем, в 1,5 раза ($p<0,05$) при нормативных значениях $28,60\pm 1,60$ %.

Более существенные изменения функциональной активности моноцитов были отмечены у пациентов 2 группы. Так, ФЧ у них составляло $2,24\pm 0,09$ у.е., что было в 1,5 раза ($p<0,001$) ниже референтных значений. Однонаправленные изменения претерпевал и ФИ, значения которого во 2 группе составили $16,4\pm 1,10$ %, и были ниже, чем в контрольной группе, в 1,7 раза ($p<0,001$). Такие изменения фагоцитарной активности моноцитов были отмечены в исследованиях БА [2] и ожирения [12] и могут свидетельствовать о ее угнетении, которое выражено более значительно при сочетанном течении БА и Ож.

Несмотря на отсутствие различий в содержании клеток воспаления в крови и мокроте, более высокая концентрация

провоспалительных медиаторов в сыворотке крови у исследованных больных с БА, коморбидной с ожирением, свидетельствует о более высокой активности их клеток-продуцентов, участвующих в поддержании системного воспаления в организме больных. Продукция провоспалительных медиаторов Лт фагоцитирующими клетками, наряду с угнетением неспецифической резистентности, которую эти клетки должны обеспечивать, вовлекает последние в «порочный круг» поддержания более выраженного системного воспаления за счет хемоаттракции лейкотриенами еще большего количества нейтрофилов в трахеобронхиальное дерево и кровь.

Тем самым, системное воспаление у больных БА в ассоциации с ожирением может повлечь за собой формирование многочисленных и сложных патогенетических связей, способствующих возникновению феномена взаимоотношения, что проявляется в более выраженном снижении у пациентов показателей функции внешнего дыхания, нестабильности клинической ремиссии и трудности в достижении астма-контроля. У пациентов с сочетанием БА и ожирения по сравнению с больными БА и нормальной массой тела, данный факт предполагает и больший объем терапевтического воздействия.

Таким образом, значительное повышение концентраций воспалительных медиаторов в крови больных БА, сочетанной с ожирением, угнетение у них неспецифической резистентности организма, наряду с ухудшением основных показателей функции внешнего дыхания, способствует формированию синдрома системного воспалительного ответа. Последний способен вовлечь в патологический процесс сочетания БА и ожирения сложные патогенетические механизмы, утяжелить течение обеих болезней, увеличить объем лечения и ухудшить качество жизни пациента с такой коморбидностью.

Литература

1. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / Под ред. И. С. Гуцина. - М., ФармарусПринт. 1998. - 250 с.
2. Анисимова Н.Ю. Фенотип и фагоцитарная активность нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в период обострения / Н.Ю. Анисимова, А.Ю. Галкина, А.Н. Копылов [и др.] // Иммунология. - 2012 - №6, С. 318-322.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. - Минск: Беларусь, 2000. - Т2. - 463 с.

4. Курбачева О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15-24.
5. Невзоров В.А. Неинвазивные методы диагностики воспаления при бронхиальной астме / В.А. Невзоров // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С. 40-45.
6. Перцева Т. А. Современные достижения в диагностике воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме / Т.А. Перцева, Д.С. Михайличенко // Астма и аллергия. – 2013. – № 3. – С. 61-65
7. Рапопорт С.И. Проблема ожирения в клинике внутренних болезней / С.И. Рапопорт, А.Ю. Лобода // Клиническая медицина. – 2008. – № 11. – С. 15-22.
8. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А.В. Солнцева // Медицинские новости. – 2009. – №3. – С. 7-11.
9. Чумак Ю.Ю. Динаміка вмісту лейкотрієну B_4 у хворих на бронхіальну астму, поєднану з хронічним неалкогольним стеатогепатитом на тлі лікування / Ю.Ю. Чумак // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 236-241.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – Москва, 2016.
11. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пшеничный // Лаб. дело. – 1990. – № 9. – С. 27-29.
12. Черняев А.А. Цитохимическая активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных метаболическим синдромом / А.А. Черняев, А.А. Демидов, Е.Н. Чернышева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1 (часть 1).
13. Шмелев Е. И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 79-84.
14. Яшина Л.О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми / Л.О. Яшина // Нова медицина. – 2003. – № 1(6). – С. 10-17.
15. Яшина Л.А. Бронхиальная астма у больных с ожирением – особый фенотип заболевания / Л.А. Яшина, С.Г. Ищук // Астма и аллергия. – 2011. – № 4. – С. 46-49.
16. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma / N. Barnes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. S73-S76.
17. Flaherman V. A meta-analysis of the affect of hight weight on asthma / V. Flaherman, G. W. Rutherford // Arch Dis Child. – 2006. – Vol. 91 (4). – P. 334-339.
18. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma / E.S. Ford // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 115. – P. 897-909.

19. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016*
20. Guh D.P. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis / D.P. Guh, W. Zhang, N. Bansback [et al.] // *BMC Public Health*. – 2009. – Vol. 9. – P. 88.
21. Mannino D.M. Boys with high body masses have an increased risk of Developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY) / D.M. Mannino, J. Mott, J.M. Ferdinands [et al.] // *Int. J. Obesity*. – 2006. – Vol. 30 (1). – P. 6–13.
22. Mannino D. M. Surveillance for asthma United States, 1988–1999 / D.M. Mannino // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1–13.
23. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway / O. Sideleva, B.T. Suratt, E. Kendall [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2012. – Vol. 186 (7). – P. 598–605.
24. Van Huisstede A. Obesity and asthma: co-morbidity or causal relationship? / A. Van Huisstede, G.J. Braunstahl // *Monaldi archives for chest disease*. – 2010. – Vol. 73. – P. 116–123.
25. World Health Organization (WHO). *Obesity and Overweight. Fact Sheet No. 311, 2016*. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

Резюме

Ярцева С.В. Особенности системного воспаления при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением.

У пациентов с обострением персистирующей бронхиальной астмы средней степени тяжести с нормальной массой тела и бронхиальной астмой, сочетанной с ожирением, в период стационарного лечения было проанализировано состояние факторов, определяющих системное воспаление.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, системное воспаление.

Summary

Yartseva S.V. Features of systemic inflammation in bronchial asthma combined with obesity.

In patients with exacerbation of persistent bronchial asthma of moderate severity with normal body weight and bronchial asthma combined with obesity, the state of factors determining systemic inflammation was analyzed during inpatient treatment.

Key words: bronchial asthma, obesity, systemic inflammation.

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

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОБЛЕМЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИСТУЛЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПО УРОВНЮ АМИЛАЗЫ В ДРЕНАЖНОЙ
ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ПАНКРЕАТИТОМ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ФРЕЮ**

Азаб Хусейн Ахмед, А.В. Торба

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

Введение

Панкреатический свищ (ПФ) является основной причиной увеличения осложнений и смертности после операций на поджелудочной железе. Консистенция паренхимы является важным фактором риска послеоперационных ПФ при мягких и нефиброзных поджелудочных железах (ПЖ) [1, 2]. Мониторинг уровня амилазы в дренажной жидкости (АДЖ) является обязательным при операциях на ПЖ. Установлено, что оценка АДЖ в первый послеоперационный день может определить степень риска развития ПФ, а, в случае низкого риска, - рано удалить дренаж [3].

Процедура Фрея часто выполняется при хроническом панкреатите (ХП), так как объединяет резекцию (частичная резекция головки поджелудочной железы) с дренированием (боковая панкреатоэюностомия) [4]. Исследования показали, что как панкреатодуоденэктомия, так и операция по Фрею обеспечивают надежное долговременное обезболивание у пациентов с ХП [5, 6].

Тактика «ускоренного выздоровления после абдоминальной хирургии (ERAS)» предполагает бездренажный способ или максимально возможное быстрое удаление дренажей после операций с формированием анастомозов полых органов. Однако в хирургии ПЖ и, особенно, при ХП старый дренажный протокол остается неизменным [4 – 7]. Значение АДЖ в первый послеоперационный день у больных ХП рассматривалось ранее, но осталась неизученной прогностическая роль АДЖ в возможном формировании ПФПЖ при операциях по Фрею. Настоящее исследование было проведено нами, чтобы определить, является ли такая оценка полезной для внедрения ERAS в хирургию ПЖ.

Материалы и методы исследования

Все пациенты с ХП, прошедшие операцию по Фрею с августа 2013 года по октябрь 2018 года были включены в это исследование.

Предоперационный инструментальный диагностический комплекс включал первичное УЗИ брюшной полости, КТ с в/в усилением и МРТ.

Показаниями для операции в настоящем исследовании были приступы резкой боли на протяжении не менее одного года, требующие приема нестероидных противовоспалительных или опиоидных анальгетиков, рецидивирующие эпизоды болевых приступов (не менее одного в месяц с приемом НПВП и опиоидных средств) или сопутствующие ХП и связанные с этим осложнения, такие как стриктура желчных протоков с застоем. Стандартная техника разреза протока ПЖ с панкреатоеюностомией была сделана с использованием одного слоя непрерывных швов 3-0 полидиоксана во всех случаях. У пациентов, которые имели желчную непроходимость, вторичную по отношению к ХП, осуществлен дренаж желчи гепатикоеюностомией по Roux-en-Y. Наружная дренажная трубка была размещена рядом с местом панкреатоеюностомии, и выводилась через левый фланк у всех пациентов. Дополнительный дренаж помещался в правую подпеченочную область для пациентов, перенесших процедуру дренирования желчных путей.

Демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), история алкоголизма и курения, сахарный диабет или стеаторея, предоперационные гематологические и биохимические параметры, особенности УЗИ КТ и МРТ, операционные данные (диаметр протоков ПЖ) были записаны в основную таблицу.

У всех пациентов ежедневно измерялся объем дренажной жидкости, АДЖ и сыворотки крови.

Формирование ПФ определяли и оценивали согласно обновленной классификации международной группы по изучению фистулы поджелудочной железы (ISGPF) [8].

Дренажные трубки удаляли на 3-ий п/о день, если уровень АДЖ был менее чем в три раза выше верхнего предела 110 ед / л. При превышении этого уровня дренажи оставляли, а АДЖ делали на 5-й и 7-ой п/о дни.

Согласно определению ISGPF, тип 2 (В) и тип 3 (С) ПФ были установлены у тех больных, у которых п/о период был осложнен и проводилось лечение антибиотиками, октреотидом и релапаротомией.

Статистические тесты были рассчитаны с использованием статистического пакета для социальных наук (SPSS) версия 16. Непараметрические переменные сравнивались с помощью теста Фишера. Значение p менее 0,05 считалось статистически достоверным. Кривая ошибок ROC была построена на основе чувствительности и специфичности АДЖ в 1-ый послеоперационный день для выявления послеоперационных свищей ПЖ.

Полученные результаты и их обсуждение

55 пациентов, которым выполнена операция по Фрею, включены в анализ. Боль была основным показанием к операции у всех пациентов. Медиана (диапазон) продолжительности боли составила 15 (6-96) месяцев. Двадцать один (38,2%) пациент имел приступы боли почти каждый день и оставшиеся пациенты имели по крайней мере 2 эпизода боли, повторяющиеся через месяц. Анальгетики использовали постоянно 32 (58,2%) пациента и 18 (32,8%) пациентов были опиоид-зависимы. Тридцать восемь (69,1%) пациентов имели историю госпитализации по поводу приступов боли или эпизодов обострения панкреатита, со средним (диапазон) 1,7 (1-11) госпитализаций на пациента. Одиннадцать (20%) пациентов получали панкреатическую ферментную добавку в предоперационном периоде.

Демографические и клинические показатели больных ХП приведены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных хроническим панкреатитом, которые включены в исследование

Показатель	Число больных (n = 55)
возраст в годах, медиана (СО)	36,2 (14,03)
Пол (мужчины : женщины)	2,44 : 1
Алкоголики n (%)	25 (45,4%)
Курильщики n (%)	22 (40,0%)
Диабет n (%)	24 (23,6%)
Стеаторея n (%)	5 (9,1%)
Индекс массы тела (СО)	19,04 (3,31)
Диаметр главного панкреатического протока в мм n (%)	
<4	0
4–10	48 (87,3%)
>10	7 (12,7%)

Как видно из таблицы 1, история хронического употребления алкоголя была у 45% пациентов; все они были мужчинами, и большинство употребляли алкоголь более десяти лет. Эндокринная недостаточность (сахарный диабет) присутствовал в 44% случаев и 47% пациентов имели недостаточный вес (индекс массы тела 19,04) для их возраста и роста.

Уровень предоперационной сывороточной амилазы был в пределах нормы у всех пациентов. Среднее время операции составило 210 минут, а средняя кровопотеря не превысила 250 мл. Не было послеоперационной смертности. Три пациента имели биохимическую утечку, а у четырех развился послеоперационный ПФ, включающий степень В (тип 2) у 3 пациентов и степень С (тип 3) – у одного пациента. Пациенту, у которого была фистула степени С, потребовалась трахеотомия с длительной механической вентиляцией легких и чрескожный дренаж перипанкреатической жидкости.

Два из трех пациентов, у которых была фистула степени В (тип 2), лечили консервативно – переливали кровь для контроля кровоизлияния. Из семи пациентов с ПФ, только пять имели повышенный АДЖ на 3-ий п/о день (330 Ед / л). У двух других пациентов (один класс В – тип 2 и один класс А – тип 1) повышения амилазы в дренаже не отмечалось. Установлено также, что медиана (диапазон) значения АДЖ в 1-ый п/о день и 3-ий п/о день достоверно разнятся: у пациентов с формирующейся ПФ выше в 1-ый день.

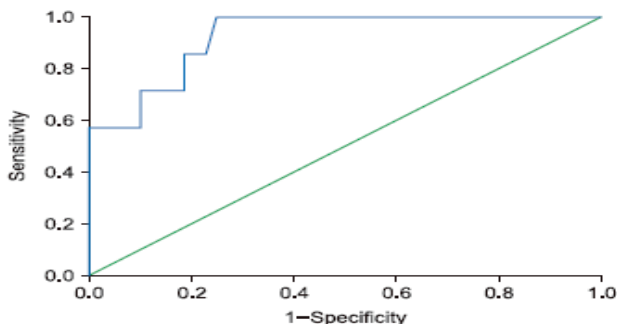


Рис. 1. Кривая ошибок по значениям чувствительности и специфичности диагностического значения АДЖ в 1-ый п/о день для обнаружения ПФ

А. Логистическая регрессионная модель предиктора ПФ. Площадь под кривой ошибок (AUC) не должна быть меньше 0,808. В. Кривая ошибок оценки риска в изучаемой группе: площадь под кривой ошибок 0,821.

Учитывая чувствительность и специфичность значения АДЖ в 1-ый п/о день для обнаружения ПФ, была построена кривая ошибок ROC. При значении амилазы в дренажной жидкости >326 Ед/л прогноз для ПФ достигает 100%-ной чувствительности и 70%-ной специфичности. Площадь под кривой ошибок (AUC) при этом составляет 0,924 ($p = 0,001$; 95% ДИ: 0,826 – 1,000) (см. Рис. 1)

Из 36 пациентов, которые имели АДЖ <26 Ед / л, не было послеоперационного ПФ (отрицательное прогностическое значение - 100%).

В таблице 2 показаны результаты однофакторного анализа.

Таблица 2

Однофакторный анализ предикторов ПФ после операции по Фрею по поводу хронического панкреатита

Параметр	ПФ имеется	ПФ отсутствует	<i>p</i>
Пол			
Мужчины	3	36	1,00
женщины	1	15	
Индекс массы тела			
>25	2	6	0,10
<25	2	45	
Диабет			
Да	1	23	0,62
нет	3	28	
Курение табака			
Да	1	21	0,64
нет	3	30	
Алкоголь			
Да	2	23	1,00
нет	2	28	
Альбумин (г/дл) медиана			
$>3,5$	2	22	1,00
$<3,5$	2	29	
Стеаторея			
Да	1	4	0,32
нет	3	47	
1-ый п/о день АДЖ >326 ед/л			
Да	4	15	0,01
нет	0	36	
Диаметр главного протока ПЖ			
>6	2	41	0,20
<6	2	10	

Как видно из таблицы 2, лишь один параметр (АДЖ в 1-ый п/о день), равный >326 Ед / л был значимым предиктором ПФ после процедуры Фрея.

Заключение

АДЖ в 1-ый п/о день является надёжным предиктором развития ПФ после операции по Фрею при хроническом панкреатите. ПФ с уверенностью может быть исключена у тех больных, у которых АДЖ в 1-ый п/о день составляет менее 326 Ед/л, и у них можно удалять дренажи.

Литература

1. *Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy* / J.Y. Chen, J. Feng, X.Q. Wang [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – P. 5926–5933.
2. *Sandini M. Scores for prediction of fistula after pancreatoduodenectomy: a systematic review* / M. Sandini, G. Malleo, L. Gianotti // *Dig. Surg.* – 2016. – Vol. 33. – P. 392–400.
3. *Are internal or external pancreatic duct stents the preferred choice for patients undergoing pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis* / Y. Zhao, J. Zhang, Z. Lan [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. 2017:1367238
4. *A predictive risk scoring system for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy* / W. Xia, Y. Zhou, Y. Lin [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 5719–5728.
5. *Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery* / Hiromichi Kawaida, Hiroshi Kono, Naohiro Hosomura [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25(28). – P. 3722–3737.
6. *Standardization of early drain removal following pancreatic resection: proposal of the Ottawa pancreatic drain algorithm* / Heather Smith, Fady K. Balaa, Guillaume Martel [et al.] // *Patient Saf Surg.* – 2019. – Vol. 13. – P. 38.
7. *Novel risk scoring system for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy* / Ye Li, Fang Zhou, Dong-Ming Zhu [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25 (21). – P. 2650–2664.
8. *The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after* / C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis [et al.] // *Surgery.* – 2017. – Vol.161. – P. 584–591.

Резюме

Азаб Хусейн Ахмед, Торба А.В. Прогнозирование фистулы поджелудочной железы по уровню амилазы в дренажной жидкости у больных хроническим панкреатитом после операции по Фрею.

Доступные модели прогнозирования клинически значимых послеоперационных свищей поджелудочной железы (ПФ) не включают послеоперационные переменные. Цель - создать новую систему оценки риска ПФ по оценке уровня амилазы в 1-ый п/о день после операции по Фрею. 55 больных хроническим панкреатитом были оперированы по методу Фрея. У всех до операции был нормальный уровень амилазы сыворотки крови. Степень тяжести ПФ была классифицирована на биохимическую утечку (тип 1 - А) и степени В и С - тип 2 и 3). Клинически значимые ПФ были у 4 больных (3 - тип 2, 1 - тип 3). Логистическая регрессия была использована для создания системы прогнозирования. С помощью построения кривой ошибок (ROC) и вычисления площади под ней (AUC) найдена величина пороговой точки (cut-off point) АДЖ, равная 326 Ед/л. Диагностическая точность прогнозирования ПФ при этом достигает чувствительности 100%, специфичности - 70% и отрицательного прогностического значения 100%. Включение уровней амилазы в дренажной жидкости в 1-ый п/о день улучшило предсказательную силу модели. Это исследование позволяет прогнозировать ПФ в ранние сроки после операции, что является основой для внедрения ERAS в хирургию поджелудочной железы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, фистула поджелудочной железы, метод Фрея.

Summary

Azab Hussein Ahmed, Torba A.V. *Prediction of pancreatic fistula after Frey's procedure by drain fluid amylase in patients with chronic pancreatitis.*

Available models for predicting clinically significant post-operative pancreatic fistula (PF) do not include postoperative variables. Goal. To create a new PF risk assessment system by assessing amylase levels on the 1st post day after Frey's operation in chronic pancreatitis (CP). 55 patients with chronic pancreatitis were operated on by Frey's method. All had normal serum amylase levels prior to surgery. The severity of PF was classified for bio-chemical leakage (type 1 - C) and grade B and C - type 2 and 3). Clinically significant PF were in 4 patients (3 - type 2, 1 - type 3). Logistic regression was used to create a prognostic system. Using of the curve of errors (ROC) and the area under it (AUC), the value of the threshold point (cut-off point) of the drain amylase was found to be 326 U / L. The diagnostic accuracy of PF prediction in this case reaches a sensitivity of 100%, specificity of 70% and a negative predictive value of 100%. The inclusion of amylase levels in the drainage fluid on the 1st p / op day improved the predictive power of the model. The predicting PF risk in the early stages after surgery facilitates early drain removal in patients undergoing Frey procedure for CP, which is the basis for the introduction of ERAS in pancreatic surgery.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic fistula, Frey's method.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КИШЕЧНЫХ СТРЕССОВЫХ ЯЗВ С ПЕРФОРАЦИЕЙ

С.Л. Битюков, А.А. Чернов

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

ГУ ЛНР Луганская городская многопрофильная больница № 3

Введение

Среди послеоперационных осложнений у хирургических больных, перенесших экстренные оперативные вмешательства, возникновение острых повреждений с образованием не только язвы, но и перфораций в разных отделах кишечника является одним из самых тяжелых осложнений [1, 2, 4, 6]. Большинство публикаций касаются острых гастро-дуоденальных язв, осложненных кровотечением или перфорацией. Стресс-язвам тонкой кишки посвящены лишь единичные работы [8]. Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ, сопровождающиеся кровотечением, выявляют у 67% больных после обширных операций на органах брюшной полости и летальность при этих осложнениях составляет 35-80% [10]. Частота перфораций острых язв, по литературным данным, не превышает 3-5%, а летальность достигает 90% [11]. Часто они появляются спонтанно, нередко на фоне интубации кишечника, иногда вне зон анастомозов или десерозированных участков кишки [6].

В настоящее время до конца не ясны факторы, приводящие к возникновению этих осложнений [6]. Однако, существует мнение, что патогенетические механизмы их развития, в основном, связаны с метаболическими и микроциркуляторными нарушениями в кишечной стенке на фоне ишемического/реперфузионного синдрома [1]. Среди непосредственных причин осложнений, наряду с тяжестью состояния пациентов, поздним обращением, диагностическими и тактическими ошибками [4], выделяют синдром кишечной недостаточности [5, 9], абдоминальный компартмент синдром [13], нарушение микроциркуляции в брыжейке и стенке кишечника [3, 7]. Имеются сведения о том, что реперфузия обуславливает более тяжелые повреждения тканей, чем ишемия, транслокация, генерация септического каскада и синдром полиорганной недостаточности [12, 14].

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

Таким образом, основными причинами острых перфораций тонкого кишечника можно считать расстройства кровообращения кишечной стенки вследствие ишемически/перфузионного синдрома, развития полнокровия, отека и инфильтрации кишечной стенки за счет энтеральной недостаточности и абдоминального сепсиса [1].

Выявлены и определены факторы риска возникновения острых язв и их перфорации: распространенный гнойный перитонит (высокий Мангеймский индекс перитонита – выше 15), шок, длительное назоинтестинальное дренирование, продолжительная ИВЛ, парез кишечника после операции [8, 11].

Особенность данной патологии заключается в непредсказуемости сроков и места последующих перфораций [11]. По данным литературы, перфорации могут возникнуть уже в первые 24 часа [8], но наиболее реальные сроки с 3 по 7-8 сутки [2,8].

Каждый хирург, столкнувшийся с подобным осложнением, знает, что на сегодняшний день нет эффективного метода хирургического лечения. Еще относительно недавно наиболее распространенным методом оперативного пособия являлось ушивание перфоративного отверстия, поскольку, в подавляющем большинстве случаев, вмешательство проводится в условиях выраженного перитонита [2,8]. Но в последние годы предлагается более активная хирургическая тактика и основной операцией становится резекция петли тонкой кишки (с перфорацией) и наложение энтеро-энтероанастомоза или энтеро-трансверзоанастомоза. При обширных дефектах тонкой кишки, некрозе кишечной стенки, значительной тяжести состояния больного и выраженности воспалительных изменений в брюшной полости, после резекции кишки возможно выполнение межкишечного анастомозирования в отсроченном порядке при программированных санациях по мере купирования перитонита [1].

Отдельно необходимо остановиться на использовании в настоящее время Мангеймского индекса перитонита (МПИ), позволяющего прогнозировать риск возникновения острых язв с перфорацией. Повышение МПИ свыше 15 дает основание ожидать осложнение с высокой степенью вероятности [8].

Материалы и методы исследования

Были проанализированы случаи возникновения острых стрессовых тонко- толстокишечных язв с перфорацией, возникающих у больных, перенесших экстренные оперативные вмешательства

ства в хирургическом отделении городской больницы №3 города Луганска, за период с мая 2017 по апрель 2019г.

Полученные результаты и их обсуждение

За 2 рассматриваемых года, перфорация острой кишечной язвы возникла у 9 больных. Из этого числа осложнений, тонкокишечные стрессовые язвы перфорировали у 6-и больных, толстокишечные – у 2-х, а у 1 пациента возникли и перфорировали и тонкокишечные, и толстокишечные язвы.

Распространенный гнойный перитонит предшествовал появлению язв у 8-и больных из 9. Но в одном случае перитонита не было, а пациент был оперирован в плановом порядке. У больных с перитонитом МРІ составлял от 16 до 41, в среднем 25,12, что соответствует литературным данным [8], а его превышение значения 15 является показателем высокого риска возникновения осложнений.

Тонкокишечные острые язвы возникли в традиционные сроки – от 3 до 5 суток у 6-и больных, а у одного пациента тонкокишечное содержимое появилось в послеоперационной ране на 17 сутки после операции по поводу межпетельных абсцессов (МРІ 20) и затем сформировался неполный наружный тонкокишечный свищ III типа (по В.И.Белоконеву, 2000).

Острые толстокишечные язвы с перфорацией возникли у 3-х больных в сроки от 5 до 12 суток.

Все перфорации были диагностированы либо интраоперационно, либо по появлению кишечного содержимого по дренажам. Из 9 больных с острыми язвами, у 8 была проведена операция. Оперативное лечение заключалось только в ушивании перфораций.

1 пациент с открывшимся наружным тонкокишечным свищем лечился консервативно в связи с отсутствием перитонеальных явлений.

У 5 больных острые язвы возникали однократно. Язвы были либо ушиты, либо лечились консервативно. У 4-х возникали повторно, а у 1 больного – 7 раз. Одному пациенту, с множественными тонко-толстокишечными язвами, тонкокишечные были ушиты, толстокишечные велись консервативно. Впоследствии, тонкокишечные возникли вновь, сформировались наружные множественные тонко-толстокишечные свищи, которые были закрыты консервативно.

Множественные перфоративные стрессовые язвы наблюдались у 4-х больных и одиночные у 5. В среднем было произведено 1,7 ушиваний язв на одного больного.

В основном, тонкокишечные язвы возникали в типичном месте: на расстоянии 50 см от связки Трейца. Но в одном случае множественные язвы располагались на расстоянии от 70 до 120 см от илеоцекального угла.

Средний возраст больных с осложнениями составил 61,4 года, но, в основном, преобладали больные преклонного возраста – 64-85 лет. Молодые оперированы, в подавляющем количестве случаев, с острым деструктивным панкреатитом.

Интубация тонкого кишечника произведена в 5 случаях, 4 больным интубация не проводилась. Длительная назоинтестинальная интубация была только у одного больного (в течение 14 суток), но острые язвы у него возникли до проведения зонда. Лаваж брюшной полости был в 8 случаях и количество интервенций составило от 2 до 7 на одного пациента.

Из 9 больных с острыми перфоративными язвами выписано из стационара 6 и 3 умерло. Летальность при этой патологии составила 33,3%. Умершие больные провели в стационаре в среднем 21,3 дня. Благополучно выписанные – 46,7.

Особо следует остановиться на истории болезни пациента Ч., 64 года. Больной был оперирован в плановом порядке. Произведена резекция сигмовидной кишки с наложением первичного анастомоза конец-в-конец. На 5-ые сутки по дренажам из брюшной полости стало поступать кишечное содержимое. Больной был в срочном порядке взят в операционную с предварительным диагнозом: несостоятельность анастомоза. Во время релапаротомии выявлены острые тонкокишечные язвы на расстоянии 70 см, 1 м, 1,2 м от илеоцекального угла, диаметром 8-10 мм. Толсто-толстокишечный анастомоз был состоятелен. Произведено ушивание острых язв с формированием лапаростомы. В дальнейшем, с периодичностью 2-3 суток у больного возникали новые острые язвы тонкой кишки и проводилось их ушивание. Во время 4-ого ушивания петля тонкой кишки была выведена в рану, произведена попытка укрепить линию швов лоскутом кожи. Но манипуляция оказалась нерезультативной и язвы продолжали возникать вновь. В общей сложности, язвы ушивались 7 раз но эффект достигнут не был. В итоге у больного сформировался полный тонкокишечный свищ в лапаротомную рану.

До плановой операции у пациента МРІ составлял только 5. Какой-либо аутоиммунной, гематологической, сосудистой патологии не выявлено. Сахарный диабет отсутствует, гормональные

препараты не принимал, перитонит, до возникновения острых язв, отсутствовал. Ишемический/реперфузионный синдром, абдоминальный сепсис, синдром энтеральной недостаточности не наблюдались. Явной причины, способной объяснить появление и рецидив стрессовых язв тонкого кишечника и их перфорацию, не выявлено. До проведения плановой резекции сигмовидной кишки, какой-либо особой настороженности в отношении возможности возникновения подобного осложнения, не возникало.

В итоге, больной с полным наружным тонкокишечным свищем IV типа, был выписан под наблюдение хирурга по месту жительства для проведения планового оперативного лечения через 4-6 месяцев. Пациент на операцию не явился и дальнейшая его судьба не известна.

Пытаясь анализировать данный случай, можно сказать, что, исходя из современных представлений о механизме возникновения стрессовых язв с перфорацией тонкого кишечника, объяснить их появление у данного конкретного больного крайне затруднительно.

Выводы

1. Анализируя данные открытых источников, следует принять во внимание предложение об использовании в лечении стрессовых острых язв кишечника более активной хирургической тактики. Основной операцией должна стать резекция петли тонкой кишки с наложением первичного или отсроченного анастомоза. Достижения современной анестезиологии и реаниматологии позволяют значительно расширять объем оперативного пособия тяжелым больным.

2. Однако, следует признать, что, используя достаточно рутинные методы оперативного лечения перфораций кишечника (в виде только ушивания), в условиях общехирургического отделения городской больницы можно получать хорошие результаты: послеоперационная летальность при данной патологии составила 33,3%, что ниже приведенных в литературе данных почти в 3 раза [11].

3. Конечно, для достаточно достоверного вывода об эффективности применяемых методик в лечении острых перфоративных язв кишечника, представленного для анализа материала крайне мало, но и частота данного осложнения, по литературным источникам, не превышает 3-5% [11].

4. Известные на сегодняшний день механизмы развития острых стрессовых язв кишечника с перфорацией, не объясняют в достаточной мере патогенетические процессы, приводящие к их появлению. Вышеприведенный клинический случай возникнове-

ния и упорного рецидивирования перфорирующих острых язв тонкого кишечника – яркое подтверждение данного тезиса.

5. Предлагаемый к использованию в широкой практике Мангеймский индекс перитонита (MPI), позволяет прогнозировать риск возникновения острых язв с перфорацией со значительной долей вероятности. Достаточно простой и информативный MPI может и должен более активно внедряться в общехирургическую практику.

Литература

1. Жариков А.Н. Хирургическое лечение осложнений после операций по поводу острой спаечной кишечной непроходимости / А.Н. Жариков, В.Г. Лубянский // Медицина и образование в Сибири. - 2014. - №4. - С.35-41.

2. Клиника и лечение острых язв пищеварительного канала / В.П. Хохля, В.Ф. Саенко, А.П. Доценко, В.В. Грубник. - К.: Здоровья, 1989. -168 с.

3. Коррекция внутрибрюшной гипертензии и микроциркуляции у больных острой кишечной непроходимостью старческого возраста / М.Д. Дибиров, И.Е.Родионов, М.Р.Какубава [и соавт.] // Московский хирургический журнал. - 2012. - № 3 (25). - С. 9-14.

4. Кормасов Е.А. Принципы дифференциальной диагностики и тактики при острой кишечной непроходимости / Е.А. Кормасов, Ю.В. Горбунов // Хирургия. - 2003. - № 3. - С. 101-106.

5. Лечение энтеральной недостаточности при спаечной кишечной непроходимости / Ю.О. Сычинский, Е.А. Малышев, В.П. Федоров, А.Б. Джаджиев // Хирургия. - 2007. - № 10. - С. 43-45.

6. Лубянский В.Г. Основные патогенетические механизмы развития острых перфораций кишечника у больных с послеоперационным перитонитом / В.Г. Лубянский, А.Н. Жариков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2012.- №4 (86).-Часть 1.-С.51-55.

7. Милуков В.Е. Гемомикроциркуляторные нарушения в патогенезе несостоятельности энтеро-энтероанастомоза / В.Е. Милуков, М.Р. Сапин, Н.А. Ефименко // Хирургия. - 2003. - № 8. - С. 35-38.

8. Острые перфоративные язвы тонкой кишки у больных с распространенным гнойным перитонитом / В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, А.В. Бобырин [и соавт.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2012. - Том V, №1. - С. 51-53.

9. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению / В.С. Савельев, В.А. Петухов, А.В. Каралкин [и соавт.] // Трудный пациент. - 2005. - № 4. - С.30-37.

10. Современные подходы к лечению острых язв пищеварительного канала, осложненных кровотечением у больных после операций на органах гепатопанкреатобилиарной зоны / В.В. Бойко, В.Н. Лыхман, С.В. Ткач [и соавт.] // Klinichna Khirurgiia. - 2017. - Vol. 8. - С.18-20.

11. Степанян А.Т. Перфорация острой язвы тонкой кишки – предиктор неблагоприятного исхода / А.Т. Степанян // Летний медицинский интернет-форум. - ID: 2014-08-24-T-4076. Pdf.

12. Тимербулатов Ш.В. Реперфузионный синдром в абдоминальной хирургии / Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, А.У. Султанбаев // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. - Т.5, №4. - С 145-151.

13. Cheatham M.L. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions / M.L. Cheatham // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. - 2009. - №17 (1). - P. 10.

14. Pierro A. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure / A. Pierro, S. Eaton // Semin. Pediatr. Surg. - 2004. - №13 (1). - P. 11-17.

Резюме

Битюков С.Л., Чернов А.А. Результаты лечения послеоперационных кишечных стрессовых язв с перфорацией.

Возникновение острых стрессовых язв кишечника и их перфорация, является одним из самых тяжелых осложнений у хирургических больных после экстренных оперативных вмешательств. Существующее мнение, что патогенетические механизмы развития данной патологии обусловлены метаболическими и микроциркуляторными нарушениями в кишечной стенке на фоне ишемического/реперфузионного синдрома, не объясняет в полной мере процесс возникновения острых язв. В настоящее время нет эффективного способа хирургического лечения данной патологии. Применяемый метод ушивания перфораций, на сегодняшний день не является полностью адекватным ситуацией. Предлагается более активная хирургическая тактика. В статье представлен анализ случаев возникновения и лечения острых стрессовых кишечных язв с перфорацией по результатам деятельности общехирургического отделения городской больницы за 2 года. Предлагается использовать в широкой практике Мангеймский индекс перитонита для прогнозирования со значительной долей вероятности риска возникновения острых язв с перфорацией.

Ключевые слова: стрессовые язвы, перфорация, осложнения, лечение.

Summary

Bitjukov S.L., Chernov A.A. Treatment results for postoperative perforated intestinal stress ulcers.

The occurrence of acute stress ulcers of the intestines and their perforation is one of the most severe complications in surgical patients after emergency surgery. The existing opinion that the pathogenetic mechanisms of development of this pathology are caused by metabolic and microcirculatory disorders in the intestinal wall against the background of the ischemic / reperfusion syndrome does not fully explain the process of the onset of acute ulcers. Currently there is no effective method of surgical treatment of this pathology. The method used for suturing the perforations is currently not fully adequate to the situation. A more active surgical tactic is proposed. The article presents an analysis of the incidence and treatment of acute stressful intestinal ulcers with perforation according to the results of the general surgical department of the city hospital for 2 years. It is proposed to use in wide practice the Mannheim peritonitis index for prediction with a significant degree of risk of acute ulcers with perforation.

Key words: stress ulcers, perforation, complications, treatment.

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

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЮНЫХ МАТЕРЕЙ

И.Б. Ершова, А.В. Бондарь, Г.Г. Бондаренко

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

Актуальность

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест среди патологии детского возраста [1, 2, 3]. Следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют сведения, касающиеся состояния сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных от юных матерей. Указанные обстоятельства свидетельствуют о несомненной актуальности выяснения состояния органов кровообращения у детей, рожденных от юных матерей.

Цель исследования - изучение состояния сердечно-сосудистой системы с обращением внимания на состояние биоэлектрической активности миокарда, отражающую функциональное состояние сердца.

Материалы и методы исследования

Изучение биоэлектрической активности миокарда проводилось с помощью электрокардиографии по стандартной методике. Оценивались следующие функции сердца: проводимость, автоматизм, возбудимость, в состоянии покоя и под влиянием физической нагрузки. Под наблюдением находилось 160 детей, консультируемых на базе ГУ «Луганская детская многопрофильная больница №3» ЛНР, рожденных юными матерями.

Все дети были распределены на 4 возрастные группы следующим образом: от 1 года до 4 лет – 40 детей, от 5 до 7 лет – 40, от 8 до 11 – 40, от 12 до 14 лет – 40 детей. Количество обследованных в возрастных группах не имело различий, что позволило провести репрезентативные статистические сравнения.

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных позволил выявить у 105 (65,6%) обследованных кардиальную патологию, основу которой составили невоспалительные, преимущественно, функциональные изменения. В частности, у 99 (61,9%) из них выявлена миокардиодистрофия, у 93

(58,1%) констатирована нейроциркуляторная дистония, у 72 (45%) – врожденная кардиальная патология, в том числе врожденные пороки сердца – у 19 (11,9%). У данной категории детей выявлены следующие особенности биоэлектрической активности миокарда.

Функция автоматизма. У 77 (48,1%) детей констатировано нарушение ритма. Наиболее часто встречалась синусовая тахикардия у 69 (43,13%) человек, реже – синусовая брадикардия – у 35 (21,88%) детей. Третьим по частоте видом нарушения функции автоматизма была синусовая аритмия, выявленная нами у 32 (20%) детей. Миграция водителя ритма отмечена у 6 (3,75%) обследованных, ритм коронарного синуса – у 2 (1,25%) детей.

Функция возбудимости. Нарушение функции возбудимости в виде экстрасистолы зарегистрировано у 23 (14,38%) детей, причем наиболее часто у детей 4-й возрастной группы (15 детей – 9,38%). Большинство экстрасистол были правожелудочковыми и исходили из основания сердца. Во всех случаях они были нечастыми и не оказывали отрицательного влияния на состояние гемодинамики.

Функция проводимости. Анализ материала исследования позволил выявить у детей следующие электрокардиографические особенности предсердной проводимости. Изменение амплитуды зубца Р было зарегистрировано в 37,5% случаев (60 детей). При этом, увеличение вольтажа наблюдалось у 19,37 % (31 ребенок), снижение – у 18,13% (29 детей). Изменение длительности указанного зубца выявлено в 15,0 % случаев (24 ребенка). Часто отмечалась его зазубренность и расщепленность почти в 2 раза во втором стандартном отведении. Характеризуя предсердно-желудочковую проводимость у детей, рожденных от юных матерей, следует отметить у трети обследованных изменение длительности интервала PQ как его увеличения, так и удлинения. Отклонение указанного интервала от изоэлектрической оси констатировано у 59 (36,88 %) обследованных. При исследовании внутрижелудочковой проводимости у 27 (16,88%) детей выявлено уширение комплекса QRS почти в 2 раза во втором стандартном отведении. Увеличение амплитуды зубца R во втором стандартном отведении и первых грудных отведениях регистрировалось в 17,5% наблюдений. Уменьшение вольтажа данного зубца регистрировалось редко, у 4 (2,5%) детей. Изменение формы зубца R отмечено у 52 (32,5%) обследованных. Наиболее часто выявлялись его зазубренность, расщепленность и наличие дополнительных зубцов. Следует отметить, что значительный

процент выявленных нарушений внутрижелудочковой проводимости приходился на 4-ю возрастную группу.

При анализе фазы реполяризации были выявлены следующие особенности. Удлинение сегмента ST констатировано у 35 (21,9%) обследованных. Смещение указанного сегмента от изоэлектрической линии было у половины испытуемого контингента. У значительного количества детей, 82 (51,25 %) человека, наблюдалось изменение вольтажа зубца Т: увеличение – у 42 (26,25%) лиц; уширение указанного зубца выявлено в 43 (26,9 %) случаях наблюдения; косое смещение сегмента ST на 1,5 мм выше изоэлектрической линии в сочетании с переходом в высокоамплитудный положительный зубец Т наблюдалось у 19 (11,88) детей, и трактовалось нами как синдром «ранней реполяризации». Больше, чем у половины обследованных отмечалось изменение формы указанного зубца в виде зазубренности, двухфазности, двухвершинности, инверсии, четкой симметричности, остроконечности, уплощения.

Изучение функционального состояния миокарда у детей юных матерей позволило выявить у 116 (72, 5%) лиц снижение толерантности к физической нагрузке. У значительного числа обследованных, 135 детей – 84,38 %, регистрация биоэлектрической активности в условиях физической нагрузки констатировала функциональную недостаточность миокарда. Та, у всех детей отмечалась тахикардия с приростом сердечного ритма от 12% до 68,1%, в среднем 52,4%. В процессе нагрузки наблюдалось замедление внутрипредсердной проводимости в виде статистически достоверного ($p < 0,02$) удлинения продолжительности зубца Р. Причем, к концу 3-й минуты отдыха у детей не происходило возвращения длительности предсердного зубца к исходным величинам. Наряду с этим у значительного числа детей отмечено изменение его вольтажа. Также наблюдалось замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. В процессе выполнения мышечной работы произошли изменения вольтажа зубца R, а именно появление его зазубренности в конце нагрузки. У 16 (10,0%) детей констатирована электрическая альтернация зубца Р. Отмечалось изменение конфигурации зубца Т, его инверсия, трансформация в двугорбый, двухфазный и отрицательный, уменьшение площади зубца Т, смещение сегмента ST от изолинии более, чем на 1 мм.

Выводы

Полученные данные позволяют прийти к заключению о частых и выраженных изменениях сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных от юных матерей. Об этом свидетельствуют выявленные

нами нарушения автоматизма, возбудимости и проводимости у большинства обследованных детей. Не исключено, что юный возраст матери, неподготовленность к материнству, психическая устойчивость, отягощенный акушерский анамнез могут оказывать неблагоприятное влияние на развитие плода, а в последующем и ребенка. Это необходимо учитывать при наблюдении данного контингента детей.

Литература

1. *Анатомо-физиологические особенности и методика обследования сердечно-сосудистой системы у детей. Семиотика и синдромы поражения. Клинические и функциональные методы исследования. Учебно-методические рекомендации.* / Под редакцией зав. кафедрой протопедики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Е.М. Булатовой. – СПб.: СПбГПМУ, 2019. – 52 с.
2. *Беляева Л. М. Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство.* М.:Издательство Династия, 2016. – 71 с.
3. *Сердечно-сосудистая система: особенности развития у детей, методика исследования, семиотика нарушений: учебное пособие для студентов / Е. А. Ткачук, Н. Н. Мартынович Н. Н.; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра педиатрии.* – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 57 с.

Резюме

Ершова И.Б., Бондарь А. В., Бондаренко Г.Г. *Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных от юных матерей/*

Высокая распространенность поражений сердечно-сосудистой системы у детей во многом обусловлена здоровьем матери. Ранний возраст беременной способствует формированию у плода и будущего ребенка функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Нами обследовано 160 детей, рожденных юными матерями. Анализ полученных данных позволил выявить у 105 (65,6%) обследованных кардиальную патологию, основу которой составили невоспалительные, преимущественно, функциональные изменения. Это нарушения автоматизма, возбудимости и проводимости. Полученные данные необходимо учитывать при наблюдении данного контингента детей.

Ключевые слова: дети, сердечно-сосудистая система, юные матери.

Summary

Ershova I.B., Bondar A. V., Bondarenko G.G. *The state of the cardiovascular system in children born to young mothers/*

The high prevalence of lesions of the cardiovascular system in children is largely due to the health of the mother. The early age of a pregnant woman contributes to the formation of functional disorders of the cardiovascular system in the fetus and the unborn child. We examined 160 children born to young mothers. The analysis of the obtained data revealed cardiac pathology in 105 (65.6%) of the examined patients, the basis of which was non-inflammatory, mainly functional changes. These are violations of automatism, excitability and conduction. The obtained data should be taken into account when monitoring this contingent of children.

Key words: children, cardiovascular system, young mothers.

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

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Ю.А. Манищенкова, Я.А. Соцкая

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

Введение

Пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), стали одним из крупнейших вызовов мировой системе здравоохранения начала XXI века. Массовое распространение инфекции привело к пандемии, охватившей все страны мира, и существенному увеличению нагрузки на медицинский персонал в лечебных учреждениях. В структуре общей заболеваемости болезней органов дыхания внегоспитальная пневмония занимает второе место у взрослого населения и первое у детей. Смертность от внегоспитальной пневмонии колеблется от 5 до 25-50% в зависимости от степени тяжести, механизмов развития и личности пациента (возраст, нутритивный статус, сопутствующие заболевания, состояние иммунной системы и др.), увеличиваясь с ростом заболеваний верхних дыхательных путей, вызванных пневмотропными вирусами. [1,4]. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) стали одной из первых групп риска, подверженных подобным внебольничным пневмониям. Как показывает практика, пневмония - одно из распространенных заболеваний у этого контингента пациентов. Заболевания легких на фоне диабета протекают обычно тяжело, с частыми и довольно серьезными осложнениями, высокими показателями смертности. Они нередко сопровождаются длительными и значительными нарушениями углеводного обмена [2, 4]. В первых же работах, посвященных изучению нового коронавируса SARS-CoV-2, было указано, что СД является одним из факторов повышенного риска развития атипичной пневмонии COVID-19, быстрого присоединения бактериальной флоры и перехода болезни в тяжелую, и даже в критическую форму, вплоть до необходимости аппаратной ИВЛ, учитывая степень тя-

жести дыхательной недостаточности. По данным статистики летальность в данной группе составляет около 7-8% [3, 5]. Атипичное течение вирусных пневмоний и отсутствие на современном этапе эффективной этиотропной терапии вызвало потребность в дальнейшем изучении данной проблемы и выявления особенностей на раннем этапе течения заболевания, отягощенного наличием СД 2 типа.

Целью работы являлось изучение особенностей и клинического течения пневмонии у больных с СД 2 типа.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 32 пациента с внегоспитальной двухсторонней полисегментарной пневмонией и сопутствующим СД 2 типа в возрасте от 43 до 60 лет – основная группа. Средний возраст пациентов составлял $53 \pm 3,2$ года. Наблюдение и лечение проводилось в условиях ГУ ЛНР «Луганская городская многопрофильная клиническая больница №1». Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем пациентам проводили общеклинические и биохимические обследования.

Группу сравнения составили 34 пациента с внегоспитальной двухсторонней полисегментарной пневмонией без сопутствующего СД 2 типа в возрасте от 40 до 60 лет. Средний возраст пациентов составлял $54 \pm 2,2$ года.

Анализ полученных данных проводили методом математической обработки с использованием стандартного пакета программ с определением критерия Стьюдента. За минимальный порог достоверности принимали значение $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

При госпитализации в ГУ ЛНР «Луганская городская многопрофильная клиническая больница №1», все больные находились в диагностическом отделении до получения результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) посева из носа и ротоглотки на COVID-19. Все исследуемые больные были с отрицательным ПЦР тестом и подтвержденной рентгенологически или МСКТ внегоспитальной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией неуточненного генеза.

Учитывая данные анамнеза и течения процесса у пациентов в основной группе, больные поступали в стационар на 5-7 сутки от начала заболевания. В то же время, в группе сравнения пациенты

лечились амбулаторно до развития пневмонии 10-12 дней. При первичном осмотре в основной группе жалобы распределились в следующем соотношении: повышение температуры тела до фебрильных цифр наблюдалось у 26 (81,3%) пациентов, субфебрильных – 6 (18,8%); общую слабость отмечали все больные (100%); на боль в мышцах жаловались 23 (71,8%) пациента; на кашель 27 (84,4%): из них на сухой непродуктивный кашель 24 (75%) пациента, со скудным выделением мокроты – 8 (25%); одышка беспокоила 29 (90,6%) больных, учащение частоты дыхания, а следовательно и тяжести одышки было связано с наличием незначительной физической нагрузки; сухость во рту, чувство жажды сопровождали 26 (81,25%) пациентов; гипо- или аносмию, извращение вкуса отмечали 14 (43,8%) больных. При первичном осмотре в группе сравнения жалобы распределились следующим образом: повышение температуры тела до фебрильных цифр наблюдалось у 30 (88,2%) пациентов, субфебрильных – 4 (11,8%); общая слабость беспокоила всех больных (100%); на боль в мышцах жаловались 28 (82,4%) пациента; на кашель 31 (91,2%): из них на сухой непродуктивный кашель 23 (74,2%) пациента, со скудным выделением мокроты – 8 (25,8%); одышку отмечали 25 (97,5%) больных; гипо- или аносмию, извращение вкуса отмечали 21 (61,8%) больных. Сатурация (SpO_2) у больных обеих групп колебалась в пределах от 78% до 93%, то есть течение пневмонии сопровождалось дыхательной недостаточностью различной степени. Однако у больных с СД 2 типа степень тяжести дыхательной недостаточности была больше и они чаще нуждались в кислородной поддержке. К тому же длительность кислородной поддержки на 5-7 дней была больше у больных основной группы. В клиническом анализе крови у всех пациентов отмечался выраженный лейкоцитоз ($17 - 28 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево и резкой лимфоцитопенией, увеличение скорости оседания эритроцитов превышало во всех случаях 30 мм/ч. У всех госпитализированных больных основной группы зафиксирована декомпенсация СД. Уровень гликемии, даже на фоне перевода больных с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию, дестабилизировался и достигал 20-28 ммоль/л. Уровень С-реактивного белка в обеих группах колебался от 60 г/л до более 100 г/л. В основной группе повышение уровня Д-димера наблюдалось у 17 (53,1%) от всех поступивших, при чем клиничес-

кие проявления тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии наблюдались значительно реже – в 7 (21,9%) случаях; в группе сравнения у 12 (35,3%) и 3 (8,8%) соответственно. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки – признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии у 100% обследуемых двух групп. По результатам МСКТ – изменение по типу «матовых стекол» с поражением от 35 до 80% легочной ткани.

Выводы

1. При инфицировании пациентов с СД 2 типа острой респираторной вирусной инфекцией, присоединение бактериальной флоры и развитие пневмонии наблюдается на более ранних сроках, чем у больных без наличия сопутствующей патологии.

2. Системный воспалительный процесс более выражен при наличии СД 2 типа, однако клинические проявления и данные физического исследования не всегда коррелируют с тяжестью состояния пациента.

3. У больных с пневмонией на фоне сопутствующего СД 2 типа осложнения в виде тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии наблюдались чаще на 31,2%, что указывает на большую склонность к гиперкоагуляции и требует назначения антикоагулянтов на раннем этапе.

4. Учитывая характер течения пневмонии (средней и тяжелой степени) при сопутствующем СД 2 типа, необходимы: ранняя госпитализация пациентов, перевод на инсулинотерапию, адекватная этиотропная и патогенетическая терапия, постоянный мониторинг сатурации, проведение своевременной кислородотерапии соответственно клиническим показаниям.

Литература

1. Афтаева Л.Н. Особенности течения внебольничных пневмоний / Л.Н. Афтаева, В.Л. Мельников, О.Ю. Кубрина, А.А. Орешкина // Вестник Пензенского государственного университета. - 2019. - №1(25). - С.68-73.
2. Зайцев А.А. Эпидемиология и фармакотерапия инфекций нижних дыхательных путей: место «защищенных» аминопенициллинов / А.А. Зайцев // Медицинский совет. - 2018. - №15. - С. 76-81.
3. Зырянов С.К. Современные подходы для выбора антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов / С.К. Зырянов, О.И. Бутранова // Качественная клиническая практика. - 2019. - № 1. - С. 89-105.

4. Прохоров А.В. Внебольничная пневмония: актуальные проблемы и пути решения (обзор иностранной литературы) / А.В. Прохоров, Н.Д. Прохорова, А.А. Шевелев // Известия Российской военно-медицинской академии. - 2017. - №2. - С. 9-14.

5. Рогова Н.В. Особенности алгоритма выбора антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у больных сахарным диабетом типа 2 / Н.В. Рогова, Н.В. Шмидт, В.И. Стаценко, Д.М. Сердюкова, М.В. Геворкян // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. -2011. - №4(40). - С.109-114.

Резюме

Манищенкова Ю.А., Соцкая Я.А. Особенности прогрессирования внегоспитальной пневмонии при сахарном диабете 2 типа.

В статье проанализированы особенности течения внегоспитальной пневмонии на фоне сахарного диабета 2 типа на основании клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования пациентов. Проведен сравнительный анализ с развитием негоспитальной пневмонии без сопутствующего сахарного диабета.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, сахарный диабет, диагностика, клиническая картина.

Summary

Manischenkova Yu.A., Sotskaya Ja.A. Features of the progression of extrahospital pneumonia in type 2 diabetes mellitus.

In the article have analysed the features of the course of extrahospital pneumonia against the background of Type 2 diabetes mellitus on the basis of Clinical, Laboratory and instrumental methods of patient research. A comparative analysis was performed with development of extrahospital pneumonia without concomitant diabetes mellitus.

Key words: extrahospital pneumonia, diabetes mellitus, diagnosis, clinical picture.

Рецензент: к.мед.н., доцент С.В. Ярцева

НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко

*ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького»*

Введение

В ответ на длительное (10–15 и более лет) вдыхание угольно-породной пыли различной дисперсности, состава и концентрации при патологической реактивности у некоторых работников возникают профессиональные заболевания органов дыхания [1]. Вследствие срыва регуляторных механизмов системный воспалительный процесс прогрессирует даже в ситуации, когда воздействие инициирующих факторов (угольной пыли, аэрозолей, микроорганизмов) уже прекращен. Именно системное воспаление как таковое является активатором формирования иммунопатологических процессов при пылевой хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ) [2].

Цель исследования заключалась в анализе динамики иммунологических нарушений у больных ПХОБЛ на фоне разных режимов лечения.

Материал и методы исследования

В исследование включен 361 больной ХОБЛ, из них 132 пациентов с ПХОБЛ и гипер-/дислипидемией, а также 129 – с не пылевой формой заболевания и дислипидемией. В зависимости от наличия или отсутствия пылевого этиологического фактора ХОБЛ, группы больных были разделены на группу А (пациенты с ПХОБЛ) и группу Б (с не пылевой ХОБЛ). Представители группы А (с ПХОБЛ), методом случайной выборки были распределены в 3 подгруппы, гомогенные по полу (все мужчины), возрасту ($t=0,15$, $p=0,86$), длительности и тяжести заболевания ($t=0,45$, $p=0,34$ и $\chi^2=0,52$, $p=0,30$ соответственно). 1а подгруппа ($n=45$) включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным бета-2 агонистом и при необходимости ингаляционным кортикостероидом. 2а ($n=44$) подгруппа получала аналогичное лечение, но с проведением сеансов

гипербарической оксигенации (ГБО). 3а подгруппа (n=43) получала такое же медикаментозное лечение, но с гипоксии-гиперокситерапией (ГТТ). 4а подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста. Представители группы Б (с не пылевым ХОБЛ) методом случайной выборки были распределены также в 3 подгруппы наблюдения, статистически однородные по полу (все мужчины), возрасту ($t=0,10$, $p=0,91$), длительности и тяжести заболевания ($t=0,30$, $p=0,50$ и $\chi^2=0,43$, $p=0,38$ соответственно). 1б (n=44) подгруппа включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным бета-2 агонистом и при необходимости ингаляционный кортикостероид. 2б (n=42) подгруппа получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3б подгруппа (n=43) получала такое же медикаментозное лечение с ГТТ. 4б подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста.

Подгруппы 3а и 3б получали 15-ти дневные сеансы ГТТ при помощи аппарата «Тибет-4», «Newlife», Россия [3, 5]. Курсы ГТТ проводили амбулаторно ежеквартально.

Сеансы ГБО проводились в барокамерах БЛКС-303МК. Курс включал 10 сеансов, величина избыточного давления 0,2-0,5 атм., экспозиция изопреции 30-40 мин. [7-8]. Курсы ГБО проводили амбулаторно ежеквартально.

Для определения поверхностных антигенов типа CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, суспензию моноклональных антител наносили на предметное стекло. Высушенные не фиксированные мазки, завернутые в фольгу, сохраняли при (-20) – (-70)° С на протяжении 3-6 месяцев. Извлеченные из холодильника препараты доводили до комнатной температуры, разворачивали фольгу и опускали в забуферный физиологический раствор на 15-20 с. Излишки жидкости со стекла удаляли колебаниями. На тыльной поверхности стекла помечали зону нанесения антител. По краям зоны жидкость тщательно устранили фильтровальной бумагой или электроотсосом. Наносили 10-20 мкл антител в рабочем разведении, инкубировали на льду во влажной камере 45-60 минут. Капли струшивали, смывали потоком забуференного физиологического раствора из пастеровской пипетки, направленной выше зоны нанесения антител на протяжении 5-10 сек, промывали в 3-х сменах забуференного физиологического раствора по 5 минут. Жидкость с тыльной стороны стекла и по краям зоны нанесения антител убирали и наносили меченные FITCом антивидовые

антитела в рабочем разведении на 45-60 минут. После трехкратного отмывания в забуференном физиологическом растворе на стекло наносили 50% раствор глицерина и 4% формальдегида. Подсчет результатов осуществляли при помощи люминесцентного микроскопа со светофильтрами. Меченные клетки считали по зеленой флюоресценции клеточной поверхности диффузного или очагового характера. Подсчет проводили относительно 200 клеток с контролем при использовании фазово-контрастной микроскопии по количеству клеток с цитоплазматической мембраной, которая светится более, чем на 1/3 периметра или с гранулированным свечением мембраны или клеток, которые создали «шапочки». Параметры иммунограммы изучали исходно, через 6 месяцев и через 3 года.

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

Полученные результаты и их обсуждение

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов в периферической крови больных пылевой ХОБЛ было статистически достоверно ниже, чем у лиц с беспылевым вариантом заболевания. При этом, уровень CD3+ в подгруппах группы А был достоверно ниже, чем в группе контроля (таб.).

Если различия между содержанием CD3+ у больных и здоровых в подгруппах группы А равнялась в среднем $0,6 \times 10^9$ /л, то в подгруппах группы Б, такая разнища составила $0,5 \times 10^9$ /л. При анализе в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а наблюдался постепенный статистически значимый регресс численности CD3+. Менее выраженное тенденционное угнетение продукции Т-лимфоцитов имела место в подгруппе 2а.

**Динамика показателей иммунограммы крови в подгруппах
больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (M±m)**

Показатели	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,8±0,03** 1,7±0,02** 1,4±0,01**●▲	1,9±0,03** 1,8±0,04** 1,7±0,04 ^{10**} ●	1,9±0,02** 2,0±0,03 ^{11 12**} 2,4±0,01 ^{11 12} ●▲	2,5± 0,03
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,55±0,01** 0,53±0,02**△ 0,50±0,03**●▲	0,55±0,04** 0,54±0,02**△ 0,54±0,02 ^{10**}	0,56±0,01** 0,57±0,02 ^{11 12**} 0,61±0,09 ^{11 12**} ●▲	0,69± 0,02
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,72±0,02** 0,75±0,04**△ 0,76±0,02**●	0,71±0,01** 0,71±0,01 ^{10**} 0,66±0,03 ^{10**} ●▲	0,72±0,03** 0,65±0,04 ^{11 12**} △ 0,60±0,01 ^{11 12**} ●▲	0,52± 0,02
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,12±0,01** 0,12±0,02** 0,11±0,03**	0,12±0,02** 0,11±0,02** 0,11±0,03**	0,12±0,01** 0,13±0,05 ^{12**} 0,15±0,06 ^{11 12**} ●▲	0,18± 0,01
CD22+ (10 ⁹ /л)	0,48±0,02** 0,48±0,01** 0,50±0,02**●▲	0,48±0,01** 0,48±0,02** 0,46±0,06 ^{10**} ●▲	0,48±0,03** 0,46±0,04 ^{11 12**} △ 0,45±0,05 ^{11 **}	0,42± 0,02
ЦИК, у.е.	225,8±0,09** 229,4±0,12**△ 245,0±0,07**●▲	226,0±0,06** 225,9±0,05 ^{10**} 214,7±0,06 ^{10**} ●▲	226,3±0,07** 220,5±0,04 ^{11 12**} △ 212,1±0,05 ^{11 12**} ●▲	210,6± 0,08

Показатели	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
CD3+ (10 ⁹ /л)	2,1±0,03 ^{147**} 2,0±0,04 ^{14**} 1,9±0,02 ^{147**} ▲●	2,1±0,02 ^{258**} 2,1±0,01 ^{258**} 2,1±0,05 ^{258**}	2,2±0,02 ^{369**} 2,3±0,03 ^{369**} 2,5±0,04 ^{36**} ●▲	2,7± 0,04*
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,59±0,03 ^{147**} 0,55±0,04 ^{7**} △ 0,54±0,02 ^{17**} ●	0,60±0,01 ^{258**} 0,60±0,02 ^{258**} 0,62±0,03 ^{25**} ●▲	0,59±0,02 ^{369**} 0,62±0,04 ^{369**} △ 0,64±0,02 ^{369**} ●	0,65± 0,03*
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,61±0,01 ^{147**} 0,61±0,01 ^{147**} 0,60±0,03 ^{14**}	0,61±0,03 ^{258**} 0,55±0,04 ^{258**} △ 0,54±0,01 ^{258**} ●	0,61±0,03 ^{369**} 0,51±0,04 ^{369**} △ 0,49±0,01 ^{369**} ●▲	0,47± 0,03*
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,14±0,01 ^{147**} 0,14±0,02 ^{14**} 0,14±0,03 ^{14**}	0,14±0,02 ^{258**} 0,15±0,02 ²⁵⁸ 0,15±0,03 ²⁵	0,14±0,01 ^{369**} 0,15±0,05 ³⁶⁹ 0,16±0,06 ³⁶ ●	0,16± 0,02*
CD22+ (10 ⁹ /л)	0,45±0,02 ^{147**} 0,44±0,01 ^{147**} 0,44±0,02 ^{14**}	0,45±0,01 ^{258**} 0,44±0,02 ^{258**} 0,43±0,06 ^{258**} ●	0,45±0,05 ^{369**} 0,44±0,04 ^{369**} 0,42±0,03 ^{369**} ●▲	0,40± 0,03*
ЦИК, у.е.	225,9±0,06** 224,3±0,08 ^{7**} 223,2±0,07 ^{7**} ●	226,0±0,05** 224,0±0,04 ^{28**} 220,0±0,06 ^{28**} ●▲	225,7±0,10** 221,5±0,04 ^{36**} △ 220,1±0,05 ^{36**} ●▲	218,6± 0,09*

Примечание: в каждой клеточке таблицы с результатами исследования показателей иммунограммы приведены показатели I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; □ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

В подгруппе 3а, напротив, первоначальная тенденция роста на этапе 3 сменилась достоверным увеличением численности Т-лимфоцитов. В подгруппе 1б имело место также, как и в подгруппе 1а, угнетение лимфоцитарного роста, хотя и не столь выраженное. В подгруппе 2б динамика уровня лимфоцитов отсутствовала. А в подгруппе 3б имел место рост, причем лишь тенденционный в сравнении с подгруппой 3а.

Хелперная активность лимфоцитов исходно пребывала в состоянии угнетения, причем в большей степени это характерно для группы А. При исследовании в динамике оказалось, что в подгруппе 1а хелперная функция продолжала ухудшаться, в подгруппе 2а она была без изменения, а в подгруппе 3а активировалась, однако не сразу, а лишь к 3-му этапу наблюдения, т.е. через 3 года. Изменения в подгруппах групп Б имели сходные, хотя и не столь интенсивные изменения. Касались они преимущественно прогрессивного снижения численности хелперов в подгруппе 1б и 2б (на этапе 3). В подгруппе 3б, напротив, наблюдалась тенденция к активации хелперной функции.

У больных пылевой ХОБЛ наблюдалось увеличение количества CD8+, причем исходные параметры в подгруппах группы А статистически достоверно превосходили не только группу контроля (4а), но и стартовые параметры подгрупп группы Б, что указывает на активацию механизмов цитотоксичности, лежащих в основе вторичного повреждения клеток и последующего за этим видоизменением их антигенных свойств. Следует отметить, что при естественном течении заболевания в подгруппе 1а происходило только увеличение данного показателя. В подгруппе 2а, напротив, имела место запоздалая во времени реакция снижения Т-киллеров, а в подгруппе 2а, определялась статистически достоверная регрессия данного показателя. У больных с не пылевой ХОБЛ активация хелперной активности была не столь интенсивной, как при пылевом варианте заболевания.

При динамическом наблюдении в подгруппе 1б изменений не установлено, в подгруппе 2б установлен статистически достоверный регресс показателя, а в подгруппе 3б – более интенсивное, чем в подгруппе 2б, снижение киллерной активности, причем до уровня здоровых людей (подгруппа 4б).

Исходный уровень CD16+ был сниженным у больных пылевым вариантом заболевания в большей степени, чем у пациентов с не пылевым вариантом. Относительно здоровых содержание CD16+ было статистически достоверно ниже. Лечение у представителей группы А оказывало статистически достоверное воздействие только в подгруппе 3а. Аналогичные изменения были и у представителей подгруппы 3б, при этом, достоверных отличий на финальном этапе исследования между этими подгруппами установлено не было.

У больных, в отличие от здоровых, имеет место избыточная активация В-лимфоцитарного роста, более выраженная в группе А. При анализе динамики уровня CD22+ оказалось, что в подгруппе 1а имеет место достоверное увеличение абсолютного содержания В-лимфоцитов, в подгруппе 2а, напротив, достоверное снижение, причем более выраженное у представителей подгруппы 3а. На финальном (3-ем) этапе исследования величина CD22+ не достигла соответствующего значений в подгруппе контроля (4а). Среди представителей группы А изменения параметров было иным. Так, в подгруппе 1б изменения не установлены вообще, в подгруппе 2б имело место неинтенсивное, но достоверное снижение, более выраженное у пациентов подгруппы 3б. В подгруппе 3б на финаль-

ном этапе исследования численность В-лимфоцитов статистически не отличалась от аналогичной у здоровых (подгруппы 4б).

Титр ЦИК у больных исходно статистически достоверно превышал значения в каждой из групп контроля. При этом, во всех подгруппах больных титр иммунных комплексов достоверно снижался, с максимальной интенсивностью в подгруппах 3а и 3б. При этом, на 3-м этапе исследования значения у больных этих подгрупп статистически не отличались от аналогичных в контрольных группах.

При профессиональной ХОБЛ почти всегда отмечается снижение количества CD3+лимфоцитов, CD4+ лимфоцитов, соотношения CD4+/CD8+лимфоцитов и относительного повышения численности CD8+лимфоцитов, пропорционально уровню цитокинов в крови [4]. При обследовании больных с ПХОБЛ и пневмокониозом установлено, что независимо от той или иной нозологической формы пылевой патологии легких [10-11]. Стимуляция избыточной продукции этого цитокина у работающих в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей провоцирует инфильтрацию тканей бронхиального дерева и легких нейтрофилами и дополнительное повреждение тканей ферментами.

Попадая в бронхи и легкие, угольная пыль осаждается, вызывая развитие абактериального/асептического воспаления [6], а со временем индуцирует уже аутоиммунные процессы, направленные против отдельных анатомических структур респираторных органов. Воздействие промышленной пыли может усугубляться другими неблагоприятными производственными факторами: физико-химическими особенностями пыли, нагревающим и влажным микроклиматом на больших глубинах залегания угольных пластов, тяжелым физическим трудом, неблагоприятными факторами внешней среды (гелеометеофакторы), а также возрастом, длительностью и интенсивностью курением, которое потенцирует воздействие промышленных газов, аэрозолей и пыли, инфекциями, генетической предрасположенностью, в том числе дефицитом $\alpha 1$ -антитрипсина [9].

Выводы

1. Иммунологические нарушения у больных ПХОБЛ характеризуются значительной депрессией Т-лимфоцитарного (в особенности хелперного) ростка и компенсаторной, по-видимому, вторичной актацией продукции цитотоксических киллеров, активных В-лимфоцитов и иммунных комплексов, что свидетельствует о

сложном и многоуровневом механизме дисбаланса иммунного ответа с активацией неспецифических аутоиммунных реакций.

2. При этом у больных ПХОБЛ тяжесть нарушений иммунологических реакций была более выраженной, чем у лиц с не пылевым вариантом. Частичное восстановление исходно существующей Т-лимфопении и снижение гиперреактивности В-лимфоцитарной системы и аутоиммунитета наблюдается на фоне использования ГБО, но в большей степени при применении ГГТ.

Литература

1. Агапова, Ю. Р. Аутоиммунный синдром как маркер длительного и прогностически неблагоприятного течения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Ю. Р. Агапова, А. В. Гулин, Е. В. Малышева // Лечебное дело. - 2014. - №1. - С. 84-90.
2. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике / Л. А. Шпагина, Е. Л. Потеряева, О. С. Котова, И. С. Шпагин, Е. Л. Смирнова // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - № 9. - С. 11-14.
3. Артемова, Л. В. Влияние лечебно-реабилитационных программ на клинико-функциональные показатели профессиональной обструктивной болезни легких / Л. В. Артемова, В. Г. Суворов // Медицина труда и промышленная экология. - 2020. - №4. - С. 29-35.
4. Бектасова, М.В. Клеточный иммунитет у медицинских работников с профессиональной бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом [Текст] / М. В. Бектасова, В. А. Капцов, А. А. Шепяев // Гигиена и санитария. - 2013. - № 2. - С. 34-36.
5. 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.
6. Брыляева, Е. В. Иммуногенетические исследования хронической обструктивной болезни легких / Е. В. Брыляев, Н. Н. Крюков, А. В. Жестков // Пульмонология. - 2011. - № 3. - С. 55-57.
7. Гипербарическая оксигенация как метод иммунокоррекции при рецидивирующем течении хронического обструктивного бронхита. [Текст] / Е. А. Петрова, С. И. Сокурено, М. П. Корниенко // Вопросы гипербарической медицины. - 2010. - №1-2, Вып. 13. - С. 55-56.
8. Ладария, Е. Г. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких пылевой этиологии / Е. Г. Ладария, А. А. Гринцова // Вопросы гипербарической медицины. - 2010. - №1-2, вып. 13. - С. 33-34.
9. Николенко, О. Ю. Иммунопатогенетические нарушения при хроническом обструктивном пылевом бронхите / О. Ю. Николенко, Д. О. Ласт-

ков, В. Ю. Николенко // *Архив клинической и экспериментальной медицины*. – 2019. – Т. 28, № 2. – С. 172-179.

10. *Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease* / M. Miravittles, A. Huerta, M. Valle, [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2015. - №10. - P.367-77.

11. *COPD immunopathology* / G. Caramori, P. Casolari, A. Barczyk [et al.] // *Semin. Immunopathol.* - 2016. - №38(4). - P.497-515.

Резюме

Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. *Нарушения иммунного ответа при пылевой хронической обструктивной болезни легких с дислипидемией.*

Хроническое обструктивное заболевание легких пылевой этиологии остается ведущим заболеваем работников угольной отрасли. Механизмы его формирования и прогрессирования во многом отличны от классических представлений у пациентов с не пылевым вариантом заболевания. Иммунологические нарушения при пылевой ХОБЛ играют одну из ведущих патогенетических направлений, обеспечивающих более быстрое прогрессирование заболевания и раннее развитие осложнений. Иммунологические нарушения у больных пылевым вариантом заболевания характеризуются значительной депрессией Т-лимфоцитарного (в особенности хелперного) роста и компенсаторной, вторичной активацией продукции цитотоксических киллеров, активных В-лимфоцитов и иммунных комплексов. Тяжесть иммунологических нарушений была более выраженной, чем у лиц с не пылевым вариантом заболевания. Частичное восстановление исходно существующей Т-лимфопении и снижение гиперреактивности В-лимфоцитарной системы и аутоиммунитета наблюдается на фоне использования гипербарической оксигенации, но в большей степени при применении сеансов гипоксии-гиперокситерапии.

Ключевые слова: иммунологические нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких пылевой этиологии, дислипидемия.

Summary

Mukhin I.V., Lyashenko E.G. *Immune response disturbances in chronic obstructive pulmonary disease with dyslipidemia.*

Chronic obstructive pulmonary disease of dusty etiology remains the leading disease among coal workers. The mechanisms of its formation and progression are largely different from the classical concepts in patients with a non-dusty variant of the disease. Immunological disorders in dusty COPD play one of the leading pathogenetic directions, providing a faster progression of the disease and early development of complications. Immunological disorders in patients with the dusty variant of the disease are characterized by a significant depression of the T-lymphocytic (especially helper) sprout and compensatory, secondary activation of the production of cytotoxic killers, active B-lymphocytes and immune complexes. The severity of immunological disorders was more pronounced than in individuals with a non-dust variant of the disease. Partial restoration of the initially existing T-lymphopenia and a decrease in the hyperreactivity of the B-lymphocytic system and autoimmunity are observed against the background of the use of hyperbaric oxygenation, but to a greater extent with the use of hypoxia-hyperoxygenation sessions.

Key words: immunological disorders, chronic obstructive pulmonary disease of dusty etiology, dyslipidemia.

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

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ИЗУЧЕНИЯ УДАЛЕННОГО ОРГАНА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ

В.В. Родович, Х.А. Азаб

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

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) часто является билатеральным процессом, который не всегда точно определяется помощью диагностической трансректальной ультразвуковой биопсии (TRUS) [1]. Патологическая стадия является одним из важнейших предикторов результатов лечения РПЖ. Показатель Глисона удаленного хирургического образца оказался надежным предиктором выживания. Однако, оценка по шкале Глисона ядер биопсии и латеральности опухоли часто отличается от классификации и места опухоли в образце простаты [2 – 5]. Несмотря на лавинообразное увеличение проб ПСА для скрининга РПЖ, а также частоту выполняемых пункционных биопсий окончательно не изучен вопрос точности биопсии в прогнозировании патологической градации и патологической стадии РПЖ в резекционном препарате [6]. Мы выбрали исследование образца биопсии по сравнению с корреляцией с хирургическим патологическим образцом и его последствиями у пациентов с клинически локализованным раком простаты, которых лечили радикальной простатэктомией.

Материалы и методы исследования

Изучено 100 больных РПЖ, которым была выполнена радикальная ретропубическая простатэктомия после TRUS-биопсии простаты. Возраст пациентов был от 46 до 71 года (в среднем 62,5 года) и уровень ПСА от 2 нг/мл до 56 нг/мл (в среднем 6,85 нг/мл). Все пациенты имели клинически ограниченное заболевание. У всех пациентов было по меньшей мере 12 ядер в 4 зонах биопсии. Пунктированы по 3 ядра (вершина, середина и основание) из каждой из 4 зон (правая

периферия, правая переходная, левая периферийная и левая переходная). Все биопсии были выполнены с использованием основной биопсийной иглы Tru-cut 18G длиной 2 см под ультразвуковым контролем с помощью эндоректального датчика частотой от 6 до 12 МГц. До биопсии все пациенты получали соответствующие антибиотикотерапию и подготовку кишечника. По данным пункционной биопсии оценивали процесс по шкале Глисона, латеральное расположение, количество положительных ядер и количество очагов РПЖ в каждом положительном ядре с шагом 10%. У всех пациентов проведены ретропубические нервосберегающие (при необходимости) радикальные простатэктомии. Ни у одного пациента не было гормональной депривационной терапии. Патологическое обследование проводилось опытными патологами без согласованных интерпретаций и без пересмотра баллов по Глисону на основании результатов хирургического вмешательства. Хирургические образцы были обработаны стандартным способом, включая последовательное разрезание железы и выборку каждой репрезентативной части. Патологическая оценка была сосредоточена на установлении балла Глисона, латеральности, проценте опухоли и положительных краях.

Полученные результаты и их обсуждение

Ни у одного из пациентов не было значительных осложнений, связанных с биопсией; в частности, не было случаев задержки мочеиспускания или инфекции мочевыводящих путей.

Из 100 пациентов 56 имели одностороннее заболевание и 44 имели двустороннее заболевание при биопсии. У всех 44 пациентов с двусторонним заболеванием при биопсии было правильно определена двусторонняя латерализация, у 15 из них (34%) были положительные края.

Из 56 пациентов с односторонним заболеванием при биопсии у 37 (66%) было двустороннее заболевание при конечной патологии, но только у 4 из них (7%) были положительные края ($p < 0,001$) (Таблица 1). Средний балл по Глисону по окончательной патологии был повышен до 7 по сравнению со средним показателем 6 по биопсии. Расслоение пациентов на 2 группы в зависимости от уровня PSA (группа 1: PSA < 10 нг / мл, 72 пациента; группа 2: PSA > 10 нг / мл, 28 пациентов) выявило, что 57 пациентов (79%) в группе 1 и у 24 пациентов (85%) во 2-й группе было двустороннее заболевание. Кроме того, 13 пациентов (18%) в группе 1 и 6 пациентов (21%) во 2-й группе имели положительную границу (таблица 2).

Таблица 1

Патогистологическая корреляция между пункционной биопсией и резецированным препаратом

Пункционная биопсия		
Резекционный препарат	Односторонний процесс n = 56 (%)	Двусторонний процесс n = 44 (%)
Двусторонний процесс*	37 (66%)	44 (100%)
РПЖ+ края резекции	4 (7%)	14 (34%)

Примечание: * окончательная латерализация установлена после резекции

Таблица 2

Влияние ПСА на правильное определение латерализации и РПЖ-позитивность краев резекции

Группа, n и %		
Резецированный препарат	1 (n = 72)*	2 (n = 28)**
Двусторонний процесс"	57 (79%)	24 (85%)
РПЖ-позитивные края	13 (18%)	6 (21%)

Примечание: *группа 1 – это больные с уровнем ПСА < 10 ng/mL, **группа 2- больные с уровнем ПСА > 10 ng/mL, "латерализация окончательно установлена после операции.

Рак предстательной железы является наиболее распространенной злокачественной опухолью у мужчин и второй по частоте причиной смерти от рака. Существует обширная литература по многим аспектам этого заболевания, но относительно мало было написано о диагностике, классификации и прогностической ценности пункционной биопсии.

Немногочисленными исследованиями показано, что при сравнении пункционной биопсии с окончательными результатами патогистологического исследования резецированных опухолей диагностические ошибки составляют от 27 до 57% [7].

Всоответствии с этим, наше исследование показывает повышение медианы оценки по шкале Глисона от 6 до 7. Этот диссонанс связан с тем, что рак предстательной железы является многоочаговым, с гетерогенной популяцией опухолевых клеток. Это может привести к отбору проб из области, которая чрезмерно представлена клетками высокой степени злокачественности или, наоборот, избыточно представлена заболеванием низкой степени, по сравнению с гистологической картиной резецированной простаты [8]. Аналогичным

образом, поскольку РПЖ фокально распределяется, хирургический образец часто показывает двустороннее заболевание. Всякий раз, когда он неверно истолковывается как односторонний в образце биопсии, он будет вторичным по отношению к латеральному небольшому объему РПЖ, который не был надлежащим образом взят и пропущен при пункции иглой.

Было показано, что количество рака в ядрах биопсии и использованные иглы не влияют на точность классификации в нескольких больших сериях [9, 10]. Исследования показали, что использование большего количества ядер биопсии может минимизировать несоответствие вследствие эффектов отбора проб. Это можно продемонстрировать, применив теорему условной вероятности Байеса и математически показать, что большее количество биопсий увеличит эффективность выявления рака при данном объеме предстательной железы.

Наше исследование показало, что в 66% случаев пункционная биопсия под контролем TRUS выявляла одностороннее заболевание при наличии на самом деле двусторонней латерализации. Значит, односторонняя положительная биопсия не предсказывает одностороннее заболевание с высокой точностью. Тем не менее, односторонняя положительная биопсия связана со статистической значимостью с отрицательным хирургическим запасом, вероятно, потому, что одностороннее поражение отражает болезнь небольшого объема и ограниченное увеличение объема органа. Уровень ПСА, по-видимому, не влияет на латеральность заболевания или выбор хирургической тактики лечения.

Выводы

1. В 66% заключений по пункциям (одностороннее заболевание) результаты были ложно-положительными. Двусторонняя локализация, доказанная патогистологически, однако, не сопровождалась увеличением частоты РПЖ-положительных краев резекции.. Показатель Глисона повышен с 6 до 7. По-видимому, ПСА не влияет на латерализацию ограниченного процесса у пациентов, отобранных для радикальной простатэктомии.

2. Хорошо дифференцированная РПЖ в образце пункционной биопсии является плохим предиктором ограниченного процесса. Тем не менее, высокий балл по шкале Глисона для биопсии обычно имеет высокую степень корреляции с распространенным процессом и/или обнаружением низко (плохо) дифференцированного РПЖ в хирургическом образце.

1. Lesions missed on prostate biopsies in cases sent in for consultation / J.D. Kronz, R. Milord, R. Wilentz [et al.] // *Prostate*. – 2003. – Vol. 54. – P. 310-314.
2. Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate / M.L. Gonzalgo, P. Bastian, L. Mangold // *Urology*. – 2006. – Vol. 67. – P. 115-119.
3. Prognostic histopathological and molecular markers on prostate cancer needle-biopsies: a review / A. M. Hoogland, C.F. Kweldam, G. J. L. H. van Leenders // *Biomed Res Int*. – 2014. – <http://dx.doi.org/10.1155/2014/341324>
4. Prostate MRI, with or without MRI targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer / Frank Jan H. Drost, D. F. Osses, D. Nieboer [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2
5. Three-dimensional greyscale transrectal ultrasound-guidance and biopsy core preembedding for detection of prostate cancer: Dutch clinical cohort study / A.A. M. Arnoldus van der Aa, C. K. Mannaerts, M. C. W. Gayet [et al.] // *BMC Urol*. 2019; 19: 23. doi: 10.1186/s12894-019-0455-7
6. Search for residual prostate cancer on pT0 radical prostatectomy after positive biopsy / R. Mazzucchelli, F. Barbisan, A. Tagliabracci [et al.] // *Virchows Arch*. – 2007. – Vol. 450(4). – P. 371–378. doi: 10.1007/s00428-007-0367-x
7. Optimizing Safety and Accuracy of Prostate Biopsy / T.A. Jones, J.P. Radtke, B. Hadaschik, L. S. Marks // *Curr Opin Urol*. – 2016. – Vol. 26(5). – P. 472–480. doi: 10.1097/MOU.0000000000000310
8. Comparison of ultrasound-guided biopsies and prostatectomy specimens: predictive accuracy of Gleason score and tumor site / A. Gregori, J. Vieweg, P. Dahm [et al.] // *Urol Int*. – 2001. – Vol. 66. – P. 66-71.
9. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings / D.M. Steinberg, B.S. Sauvegeot, S. Piantadosi [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol*. – 1997. – Vol. 21. – P. 566-576.
10. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications / M.A. Bjurlin, J. S. Wysock, S.S. Taneja // *Urol. Clin. North. Am*. – 2014. – Vol. 41(2). – P. 299–313.

Резюме

Родович В.В., Азаб Х.А. Сопоставление результатов патогистологического исследования пункционной биопсии предстательной железы с результатами изучения удаленного органа после радикальной операции.

Целью данного исследования является оценка точности биопсии простаты под контролем трансректального ультразвука (TRUS) для патологической классификации и локализации опухоли у больных, перенесших радикальную простатэктомию по поводу клинически локализованного рака предстательной железы. Изучено 100 пациентов с локализованной карциномой предстательной железы (РПЖ), диагностированной с помощью TRUS-биопсии простаты и леченых радикальной простатэктомией. Сравнивали показатели выявления латерализации РПЖ и балл Глисона в основных биопсиях с распределением опу-

холи и баллом Глисона в хирургическом препарате. Кроме того, мы сопоставили результаты с диагностическими и прогностическими переменными, такими как значения простат-специфического антигена (ПСА) и отсутствие распространения РПЖ в пределах краёв резекции. У 44 пациентов с двусторонней локализацией при пункционной биопсии это было правильно распознано, однако у 15 из них (34%) были РПЖ-положительные края резекции. Из 56 пациентов с односторонним заболеванием при биопсии у 37 (66%) оказалась двусторонняя локализация; только 4 из них (7%) имели положительные края ($p < 0,001$). Средний балл по Глисону после радикальной резекции был повышен до 7 по сравнению со средним показателем 6 по биопсии. Распределение пациентов на 2 группы в зависимости от уровня ПСА было следующим: группа 1: ПСА < 10 нг/мл, 72 пациента; группа 2: ПСА > 10 нг/мл, 28 пациентов. Установлено, что у 57 пациентов (79%) в группе 1 и 24 пациентов (85%) во 2 группе была двусторонняя локализация. Кроме того, 13 пациентов (18%) в группе 1 и 6 пациентов (21%) во 2-й группе имели РПЖ-положительные края. Выводы. В 66% заключений по пункциям (одностороннее заболевание) результаты были ложно-положительными. Двусторонняя локализация, доказанная патогистологически, однако, не сопровождалась увеличением частоты РПЖ-положительных краёв резекции. Показатель Глисона повышен с 6 до 7. По-видимому, ПСА не влияет на латерализацию ограниченного процесса у пациентов, отобранных для радикальной простатэктомии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, пункционная биопсия, радикальная простатэктомия.

Summary

Rodovitch V.V., Azab H.A. *Comparison of the prostate gland histopathological study puncture biopsy results with the results of a tumor localization after radical surgery.*

The aim of this study was to evaluate the accuracy of a prostate biopsy under the control of transrectal ultrasound (TRUS) for pathological classification and tumor localization in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. We studied 100 patients with localized prostate carcinoma (PC) diagnosed with TRUS biopsy of the prostate and treated with radical prostatectomy. We correlated frequency detection of lateralization of PC and Gleason score in the main biopsies with the distribution of the tumor and Gleason score in the surgical preparation. In addition, we compared the results with diagnostic and prognostic variables, such as prostate-specific antigen (PSA) values and the absence of PC spread within the margins of the resection. From 44 bilateral localizations, correctly recognized, there were PC-positive resection margins in 15 of them (34%). Of the 56 patients with unilateral disease with biopsy, 37 (66%) had bilateral localization; only 4 of them (7%) had positive margins ($p < 0,001$). Gleason's average score after radical resection was increased to 7 compared with an average of 6 for biopsy. The distribution of patients into 2 groups depending on the PSA level was as follows: group 1: PSA < 10 ng / ml, 72 patients; group 2: PSA > 10 ng / ml, 28 patients. It was found that 57 patients (79%) in group 1 and 24 patients (85%) in group 2 had bilateral localization. In addition, 13 patients (18%) in group 1 and 6 patients (21%) in group 2 had PC-positive margins. Conclusion. In 66% of unilateral disease on puncture, the results were false-positive. Bilateral localization, proven histopathologically, however, was not accompanied by an increase in the frequency of PC-positive resection margins. Gleason score increased from 6 to 7. PSA does not seem to affect the lateralization of the limited process in patients selected for radical prostatectomy.

Keywords: prostate cancer, needle biopsy, radical prostatectomy.

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

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

И.В. Мухин, Е.С. Поважная, К.С. Зубрицкий

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

Введение

В последние годы сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) рассматривается с позиции фактора риска нарушений ритма сердца, что обусловлено присутствием как хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), так и безболевого ишемии миокарда (БИМ) в рамках диабетической нейрокардиопатии, а также комплекса метаболических и электрофизиологических изменений, формирующихся вследствие инсулинрезистентности, гиперактивации симпатической нервной системы, глюкозотоксичности, гипогликемии, активации атеросклероза и фибротической перестройки миокарда с формированием диастолической или систоло-диастолической дисфункции [2-5, 8].

Цель исследования заключалась в выявлении вариантов нарушений сердечного ритма, факторов, влияющих на их возникновение, и разработке эффективного противоаритмического лечения, направленного на предотвращение жизнеопасных аритмий.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» и является частью комплексной НИР кафедр пропедевтики внутренних болезней, внутренних болезней № 1 и 4 «Применение методов адаптационной терапии в комплексном лечении заболеваний внутренних органов» (2021-2024 гг.).

В исследование включено 126 пациентов СД 2-го типа в возрасте $53 \pm 1,5$ года (73 мужчины и 53 женщины). Средний возраст больных в дебюте заболевания/выявления диабета составил $47,9 \pm 1,3$ лет, а средняя длительность заболевания - $5,1 \pm 0,1$ лет.

Критериями включения были: СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина. К среднетяжелой форме СД

относили пациентов с возможностью достижения нормогликемии при помощи оральных глюкозоснижающих препаратов (рекомендации ВОЗ 2009-2013 гг.). Все пациенты получали двойную гипогликемическую терапию, одним из компонентов которой был метформин. Критериями компенсации считали: гликированный гемоглобин менее 7,0%, тощаковая гликемия менее 6,5 ммоль/л, глюкоза крови через 2 часа после еды менее 8,0 ммоль/л, глюкоза крови перед сном менее 7,5 ммоль/л, аглюкозурия. Субкомпенсация углеводного обмена подразумевала умеренную гипергликемию (до 13,9 ммоль/л), транзиторную глюкозурию (до 50 г/сутки), отсутствие ацетонурии.

Критериями исключения (невключения) в исследование были: вторичные формы диабета, инсулинотерапия, скрытая/явная диабетическая нефропатия, почечная недостаточность, ангиопатия, ретинопатия, инфаркт миокарда/инсульт в анамнезе/статусе.

После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в 3 группы наблюдения, статистически однородные по возрасту (1-я и 2-я - $t=0,2$, $p=0,78$; 1-я и 3-я - $t=0,9$, $p=0,16$; 2-я и 3-я - $t=1,3$, $p=0,31$ соответственно), полу (1-я и 2-я - $\chi^2=0,6$, $p=0,33$; 1-я и 3-я - $\chi^2=1,2$, $p=0,25$; 2-я и 3-я - $\chi^2=0,4$, $p=0,58$ соответственно), длительности диабетического синдрома (1-я и 2-я - $t=1,3$, $p=0,20$; 1-я и 3-я - $t=0,5$, $p=0,77$; 1-я и 3-я - $t=0,3$, $p=0,89$ соответственно).

Пациенты 1-ой группы (42 человека) получали двухкомпонентную оральную противодиабетическую терапию, амиодарон 200-600 мг/сутки, ингибитор АПФ или сартан не зависимо от наличия артериальной гипертензии (АГ) и исходного уровня артериального давления, ингибитор ГМГ-Ко редуктазы или фибрат (при гипертриглицеридемии), бета-адреноблокатор, дезагрегант. При наличии артериальной гипертензии к лечению добавляли дигидропиридиновые антагонисты кальция. Представители 2-ой группы получали такое же лечение, но в сочетании с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (препарат «Омакор», Abbott Laboratories GmbH) в суточной дозе 1000 мг. Представители 3-ей группы получали только базисное лечение без амиодарона и омакора.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили при помощи кардиомонитора «Кардиотехника-04-АД-3», Россия. Для этого использовали модифицированные грудные отведения CS-I и CM-5. При проведении исследования выполняли лестничное нагружки в течение 1,5-2

минут. При необходимости лестничную пробу повторяли несколько раз в течение суток. Во время процедуры мониторингирования больные вели запись всех событий и ощущений в дневнике. Они указывали: вид занятий (сон, лечебные процедуры, прогулка, вождение автомобиля, физическая нагрузка, стресс и пр.); субъективные ощущения (боль, одышка, сердцебиение, головокружение, слабость, неприятные ощущения в грудной клетке); при возникновении боли детализировали ее характер, локализацию, иррадиацию и продолжительность, а также обстоятельства, при которых она возникла и прекратилась; прием дополнительных лекарственных средств (название, доза препарата и время приема) и их эффект.

При выполнении анализа суточного мониторингирования ЭКГ учитывали возможное выявление эпизодов БИМ. Согласно Cohn P.P. и Kannel W. (1987) критериями значимого смещения сегмента ST считали показатели, выраженные формулой $1 \times 1 \times 1$, которые Национальным институтом здоровья приняты для определения «безболевого» ишемии: горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более, измеренное на расстоянии 0,08 сек от точки J, длящееся 1 минуту. При наличии каждого эпизода отмечали наличие или отсутствие болей (по дневнику или маркеру на мониторной записи), устанавливали продолжительность и выраженность депрессии сегмента ST, частоту сердечных сокращений в начале болевых и безболевых эпизодов смещения ST [1].

При анализе желудочковых нарушений ритма изучали морфологию аритмии, интервал сцепления желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), связь с нагрузкой и ишемическими эпизодами. Классифицировали ЖЭ по Lown B. и Wolf M. (1971): I градации – редкие (менее 30 в час) ЖЭ; II градации – частые (более 30 в час), монотопные ЖЭ; III градации – политопные ЖЭ; IVA градации – две последовательные (парные) ЖЭ; IVB градации – несколько ЖЭ подряд (3 и более), т.н. «триплет» или «пробежки» ЖЭ; V градации – ранние ЖЭ, типа «R-T» [9].

Сонографическое исследование сердца проводили по стандартной методике из трансторакального доступа при помощи эхокардиографа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай. При оценке диастолической функции (с помощью импульсной и непрерывноволновой доплер-эхокардиографии) анализировали показатели трансмитрального потока. Для оценки диастолическо функции левого желудочка измеряли пиковую скорость раннего

(Е) и позднего (А) потоков, их соотношение (Е/А), время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка – DT и время его изоволюметрического расслабления (IVRT). На основании полученных данных классифицировали варианты диастолической дисфункции. При $E/A < 1,0$; $IVRT > 100$ мс и $DT > 230$ мс считали о наличии релаксационного типа диастолической дисфункции. При значениях $E/A 1,0-2,0$, $IVRT 90-100$ мс; $DT > 160$ мс и при проведении пробы Вальсальвы $E/A < 1,0$, $DT > 230$ мс – присутствие псевдонормального. При $E/A > 2,0$, $IVRT < 90$ мс и $DT < 60$ мс – констатировали наличие рестриктивного типа диастолической дисфункции.

Для выявления и оценки выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) оценивали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). При величине ИММЛЖ > 125 г/м² у мужчин и > 110 г/м² – у женщин констатировали наличие ГЛЖ. С целью установления геометрической модели левого желудочка использовали показатель относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС).

Для статистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. Значимость различий между группами, а также между показателями в динамике в каждой из групп оценивали при помощи критерия Стьюдента для зависимых или независимых выборок. При оценке линейной связи между величинами вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона (r). При сравнении качественных показателей использовался критерий χ^2 . Уровень значимости соответствовал величине $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Динамика изменений сегмента ST и зубца Т по результатам суточного кардиомониторирования представлены в таблице 1.

Суточное количество болевых и безболевых эпизодов депрессии сегмента ST значимо различалось. Так, если, средняя частота болевых эпизодов в среднем равнялась 2,8 за сутки, то частота безболевых – 9,0/сутки. Это подтверждает с одной стороны превалирование в патогенезе формирования диабетической кардионейропатии нарушений ноцептивного восприятия боли, а, с другой, не исключает присутствия у данных больных безболевого варианта ИБС. На фоне приема амиодарона в группе 1 отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение частоты как болевых, так и безболевых случаев ишемии. Включение полиненасыщенных жирных кислот в группе 2 способствовало достоверному ($p < 0,05$) снижению частоты болевых эпизодов и тенденции снижению безболевых. Лечение без приме-

нения амиодарона и омакора приводило к достоверному ($p<0,05$) уменьшению частоты этих же показателей, но в значительно меньшей степени, чем в группах 1 и 2. При этом, средняя продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST была достоверно меньше ($p<0,05$) при использовании амиодарона и омакора по сравнению как с группой 1, так и 3. Суммарная длительность депрессии сегмента ST также была более значимой ($p<0,05$) в группе 2. При этом она снизилась на 5,6 минут по сравнению с исходным значением. В группа 1 и 3 эта разница равнялась 3,1 и 0,6 минуты соответственно. Глубина депрессии зубца Т при исходном исследовании в среднем составила 2,9 мм. На фоне лечения в группах наблюдения регресс данного показателя составил 1,2; 1,4 и 0,5 мм соответственно.

Таблица 1

Динамика изменений сегмента ST и зубца Т по результатам суточного мониторингирования ЭКГ у больных СД 2-го типа на фоне трех режимов терапии

Изменения сегмента ST	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=41)
	Амиодарон	Амиодарон+ омакор	Без амиодарона и омакора
Суточное количество болевых эпизодов депрессии сегмента ST	2,9±0,04 1,5±0,01 ¹	2,7±0,06 1,2±0,09 ¹	2,8±0,01 2,2±0,02 ¹³⁴
Суточное количество безболевых эпизодов депрессии сегмента ST	9,1±0,02 6,3±0,03 ¹	9,0±0,08 6,1±0,11 ¹	9,0±0,03 8,0±0,09 ³⁴
Средняя продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST, мин.	3,4±0,01 2,9±0,02 ¹	3,5±0,02 2,2±0,03 ¹²	3,5±0,05 3,1±0,01 ³⁴
Суммарная длительность эпизодов депрессии сегмента ST, мин.	12,0±0,03 8,9±0,04 ¹	12,1±0,04 6,5±0,02 ¹²	12,0±0,03 11,4±0,01 ¹³⁴
Глубина депрессии зубца Т, мм	2,9±0,04 1,7±0,01 ¹	2,8±0,02 1,4±0,03 ¹²	2,9±0,07 2,2±0,02 ¹³⁴

Примечания: в каждой клеточке с цифровыми значениями представлены результаты исходного кардиомониторирования и через 3,5 месяца; ¹ – различия между аналогичными показателями до и после лечения ста-

статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ³ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

Динамика частоты классов желудочковых нарушений сердечного ритма представлена в таблице 2, из которой следует, что исходными доминирующими вариантами в группах больных были классы 3 и 4А.

Таблица 2

Частота (%) классов желудочковых нарушений ритма по Lown-Wolf в модификации Ryan M. на этапах лечения

Группы больных и этапы обследования	Классы желудочковых нарушений ритма					
	1	2	3	4А	4Б	5
1-я до лечения	4,7	14,3	28,6	42,9	11,9	0
1-я через 3,5 месяца	0	9,5 ¹	23,8 ¹	40,5	11,9	0
2-я до лечения	4,7	13,9	27,9	41,9	11,6	0
2-я через 3,5 месяца	9,3 ¹	20,9 ¹²	30,2 ¹²	39,5 ¹	2,3 ¹²	0
3-я до лечения	4,9	12,1 ³	26,8 ³	43,9 ³	12,2	0
3-я через 3,5 месяца	2,4 ⁴	9,8 ¹⁴	29,3	48,8 ¹⁴	12,2 ⁴	0

Примечание: ¹ – различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп после лечения статистически достоверны; ³ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп после лечения статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями у больных после лечения 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

Терапия с включением амиодарона (группа 1) способствовала достоверному снижению частоты 2 и 3 классов и исчезновению класса 1. Сочетанная антиаритмическая терапия омакором и амиодароном (группа 2) приводила к достоверному ($p < 0,05$) снижению частоты класса 3 и в меньшей степени 4А и 4Б. Лечение в группе 3 преимущественно позиционировалось относительно снижения частоты не жизнеопасных классов 1 и 2. Напротив, в этой группе отмечен рост прогностически неблагоприятных классов 4А и Б.

Эффективность лечения в группах 1 и 2 зависела от суточного количества эпизодов ишемии, присутствия БИМ, удлинённого интервала QT, выраженности ГЛЖ и присутствия дилатации левого предсердия, как одного из проявления диастолической дисфункции левого желудочка (табл. 3).

Зависимость эффективности 3,5 месячного противоаритмического лечения от исходных параметров некоторых показателей (г)

Показатели	Группы больных		
	1-я	2-я	3-я
Суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST	-0,37*	-0,49*	+0,15
Суммарная суточная длительность эпизодов депрессии сегмента ST	-0,29*	-0,40*	+0,08
Продолжительность пароксизмов ФП	+0,06	+0,10	+0,02
Возникновение желудочковой экстрасистолии на фоне исходных суправентрикулярных нарушений ритма (ФП, суправентрикулярной экстрасистолии)	-0,23	-0,37*	+0,11
Наличие и частота БИМ по данным суточного мониторирования	+0,39*	+0,53*	-0,17
Удлинение интервала QT	-0,56*	-0,61*	-0,22
Выраженность гипертрофии левого желудочка	-0,28*	-0,33*	+0,12
Дилатация левого предсердия	-0,39*	-0,46*	-0,08
Диастолическая дисфункция	-0,32*	-0,39*	-0,15

Примечание: * – статистически значимый показатель ($p < 0,05$).

Классы лекарственных препаратов, которые использовались в данном исследовании по-разному оказывали воздействие на частоту, вид и вариант желудочковых нарушений ритма (табл. 4).

Показано, что на эффективность противоаритмической терапии в группе 1 оказывали достоверное воздействие ($p < 0,05$) бета-адреноблокаторы и амиодарон. В группе 2 таковыми явились бета-адреноблокаторы, омакор и амиодарон, в группе 3 – только бета-адреноблокаторы. Наряду с высоким уровнем симпатикотонии, склонность к аритмиям обусловлена и значительным снижением вагусной активности, что в свою очередь ослабляет защиту кардиомиоцитов от дестабилизирующего воздействия избытка катехоламинов при СД 2-го типа [14]. У пациентов СД 2-го типа имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот, в результате которого происходит накопление в крови неэстерифицированных жирных кислот при одновременном снижении уровня глицерола [11]. Такие метаболические процессы наряду с гиперсимпатикотонией приво-

дят к электрической нестабильности заряда кардиомиоцитов и последующему формированию нарушений ритма сердца [9].

Таблица 4

Степень влияния медикаментозных компонентов комплексной терапии на противоаритмическую эффективность терапии (D)

Группы	Классы лекарственных средств							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1-я группа	3,34 0,04	1,45 0,55	1,80 0,59	0,08 0,71	2,50 0,10	0,32 0,50	-	3,90 0,03
2-я группа	3,45 0,03	1,98 0,26	2,02 0,51	0,12 0,70	0,08 0,93	0,13 0,64	3,35 0,04	4,28 0,01
3-я группа	3,20 0,04	1,17 0,57	1,26 0,49	0,05 0,92	0,23 0,76	0,74 0,20	-	-

Примечания: Классы лекарственных средств: 1 – бета-адреноблокаторы, 2 – ингибиторы АПФ, 3 – сартаны, 4 – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, 5 – статины, 6 – антиагреганты, 7 – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, 8 – амиодарон; в верхней части ячеек представлен критерий влияния, а в нижней – уровень достоверности влияния.

Формирование феномена БИМ может являться результатом комбинации повышения порога болевой чувствительности, коронарной микроваскулярной дисфункции и диабетической ангиопатии. У больных СД 2 типа в 46,4% случаев встречается БИМ, суточная продолжительность которой связана со степенью нарушения вегетативной иннервации сердца. Почти всегда БИМ сопровождается неблагоприятными аритмиями, такими как хроническая фибрилляция предсердий (ФП) и пароксизмальная ФП, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) высоких градаций и их сочетание [9].

Увеличение частоты сердечных сокращений при диабете является независимым фактором риска внезапной сердечной смерти [12]. Одним из объяснений является гиперсимпатикотония и снижение активности парасимпатической нервной системы [14].

Большинство эпизодов гипогликемии, ночной, особенно у лиц пожилого возраста с СД 2-го типа протекают скрыто и почти всегда сопровождается преимущественно желудочковыми нарушениями сердечного ритма [17].

Не инвазивным маркером повышенного риска жизнеопасных желудочковых нарушений ритма является увеличение продолжительности интервала QT [13]. Важность этого маркера при

диабете обусловлена не только сложными метаболическими и электрическими нарушениями, происходящими в миокарде, но и воздействием амиодарона, как потенциальной причины увеличения данного интервала. Возникновению внезапной аритмической смерти нередко предшествует даже непродолжительное удлинение интервала QT [4]. Следует отметить, что у некоторых больных с ГЛЖ дисперсия интервала QT возрастает до 85–100 мс и более, что может свидетельствовать об электрической негетогенности/нестабильности миокарда, увеличении неоднородности реполяризации и увеличении риска развития желудочковых нарушений ритма высоких градаций. Полагают, что механизм возникновения фатальных аритмий при диабете во многом отличается от недиабетических пациентов, и значительно сложнее механизма re-entry, запускающего пароксизм желудочковой тахикардии [16]. Возникновение на фоне фиксированного аритмогенного субстрата (например, зона инфаркта или зона ишемии, или зона метаболической нестабильности) желудочковых тахикардий с переходом в фибрилляцию желудочков не является единственным механизмом формирования внезапной сердечной смерти [15].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав препарата «Омакор» обладают антиаритмогенным, эндотелиопротективным, антиоксидантным, противовоспалительным и антитромбогенным эффектом, что позволяет получать больший противоаритмический эффект при сочетании его с амиодароном. Показан эффект омакора, оказывающего влияние на аритмическую активность, дисфункцию вегетативной нервной системы, сосудистое ремоделирование и динамику ишемических изменений в миокарде у больных ИБС с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности в случаях сочетания ИБС с диабетом 2 типа, когда ухудшения внутриклеточного метаболизма глюкозы усугубляют ишемические нарушения в миокарде и сосудистом эндотелии [10–11].

Омакор в дозе 1 г/сутки в течение 3-х месяцев может служить препаратом выбора у больных как хронической ИБС, так и у больных с БИМ на фоне СД 2 типа в качестве средства профилактики жизнеопасных нарушений ритма, поскольку его применение позволяет уменьшать количество желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол (одиночных, парных и

групповых), оптимизировать состояние параметров сердечного ритма, улучшать жестко-эластические свойства сосудистой стенки, а также оказывать дополнительный антиишемический эффект, уменьшая продолжительность приступов ишемии [6-7].

Показано влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на выраженность желудочковых нарушений ритма. Уже через месяц от начала терапии, добавление их пациентам со стабильной ИБС приводило к достоверному уменьшению числа эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии и числа парных желудочковых экстрасистол [6]. Были изучены механизмы антиаритмического действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые заключаются в том, что последние в условиях хронической ишемии или адренергической стимуляции стабилизируют мембрану кардиомиоцитов, влияя на работу натриевых, калиевых и кальциевых ионных каналов, действуя подобно антиаритмикам Ib класса.

Выводы

1. У больных СД 2-го типа зарегистрированы ЭКГ признаки преимущественно безболевой и в меньшей степени болевой ишемии миокарда, присутствие которых можно рассматривать с позиции как ИБС, так и формирования диабетической нейрокардиопатии. При этом комбинированное применение амиодарона с омакором в стандартных дозах в отличие от монотерапии амиодароном, позволяет более эффективно снизить численность и суммарную длительность ишемии миокарда.

2. Преобладающими классами желудочковых нарушений ритма при СД 2-го типа являются 3 и 4А. Терапия без амиодарона (3-я группа) приводила лишь к уменьшению частоты классов 1 и 2 и увеличению 3 и 4А, что свидетельствует об увеличении частоты жизнеопасных нарушений ритма. Использование монотерапии амиодароном (1-я группа) приводило к достоверному снижению частоты 1-3 классов, но не оказывало значимого влияния на аритмии более высоких градаций. Комбинация амиодарона с омакором позволила более интенсивно снижать частоту классов 3-4Б классов и перераспределять больных из них в не жизнеопасные 1 и 2 классы.

3. Эффективность лечения в группах больных с амиодароном (группа 1) и амиодароном с омакором (группа 2) зависела от суточного количества и суммарной продолжительности БИМ, «наслоения» желудочковых нарушений на исходные суправентрикулярные

(предсердную экстрасистолию и ФП), удлинения интервала QT, выраженности ГЛЖ, размеров левого предсердия и наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

4. Достоверное влияние на эффективность противоаритмического лечения оказывали бета-адреноблокаторы в группе 3, или их сочетание с амиодароном (в группе 1) и омакором (в группе 2).

Литература

1. Аксельрод А.С. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А. С. Аксельрод, П. Ш. Чомахидзс, А. Л. Сыркин. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. - 192 с.
2. Гимаев Р.Х. Нарушение электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа / Р. Х. Гимаев, В. И. Рузов, В. А. Разин // Клиническая медицина. - 2012. - №2. - С. 35-38.
3. Гришаев С.Л. Электрическая нестабильность миокарда: причина, диагностика, лечение / С.Л. Гришаев // СПб.: Издательство ООО "Агентство Вит-Принт", 2011. - 128 с.
4. Желудочковые нарушения ритма, ассоциированные с удлинённым интервалом QT, как предиктор внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / А.Ф. Гарипова, Р.Г. Сайфутдинов, Г.Р. Вагапова // Казанский медицинский журнал. - 2016. - №6. - С. 854-860.
5. Лаптев Д.Н. Аритмогенный эффект гипогликемии / Д.Н. Лаптев, И.А. Шмушкович // Сахарный диабет. - 2012. - №1. - С.25-30.
6. Мальцева Л.С. Влияние омакора на вариабельность сердечного ритма и ишемические изменения в миокарде у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Л.С. Мальцева, В.П. Михин // Архив внутренней медицины. - 2013. - № 1(9). - С. 25-32.
7. Мальцева Л.С. Антиаритмический эффект омакора у больных хронической ишемической болезнью сердца с нарушением ритма в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Л.С. Мальцева, О.В. Замяткина, Т.С. Шульгина // Профилактическая медицина. - 2016. - №19(2). - С. 51-51.
8. Сорокина А.Г. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции / А.Г. Сорокина, Я.А. Орлова // Российский кардиологический журнал. - 2019. - №24(11). - С. 142-147.
9. Agarwal G. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus / G. Agarwal, S.K. Singh // Indian J. Endocrinol. Metab. - 2017. - Vol. 21(5). - P. 715-718.
10. American Diabetes Association. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2020 / Diabetes Care. - 2020. - Vol. 43(supplement 1). - S1-S2.
11. Consensus statement by the American Association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive

type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary / A.J. Garber, Y. Handelsman, G. Grunberger et al. // Endocr. Pract. - 2020. - Vol. 26. - P.107-139.

12. *Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death / X. Jouven, R. N. Lemaitre, T. D. Rea et al. // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P.2142-2147.*

13. *Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus / L. Landstedt-Hallin, A. Englund, U. Adamson et al. // J. Intern. Med. - 1999. - Vol. 246. - P. 299-307.*

14. *EHRA/HRS/APHRs expert consensus on ventricular arrhythmias / C. T. Torp-Pedersen, G. N Kay, J. Kalman et al. // Europace. - 2014. - Vol.16. - P.1257-1283.*

15. *Electroanatomical remodeling of the atria in obesity / R. Mahajan, A. Nelson, R. K. Pathak // JACC. Clin. Electrophysiol. - 2018. - Vol.4. - P. 1529-1540.*

16. *Metformin Is Associated With a Lower Risk of Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias Compared With Sulfonylureas / A. Ostropelets, A. V. Michael et al. // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. - 2020. - Vol. 14. e009115.*

17. *Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis / A. Goto, O. A. Arah, M. Goto et al. // BMJ. - 2013. - Vol.34. - P. f4533.*

Резюме

Мухин И.В., Поважная Е.С., Зубрицкий К.С. *Нарушения сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2-го типа.*

Цель исследования заключалась в выявлении вариантов нарушений сердечного ритма, факторов, влияющих на их возникновение, и разработке эффективного противоаритмического лечения, направленного на превентивирование жизнеопасных аритмий. В исследование включено 126 пациентов сахарным диабетом 2-го типа в возрасте $53 \pm 1,5$ года с преобладанием мужчин (73 человека). Средний возраст больных в дебюте заболевания/выявления равнялся $47,9 \pm 1,3$ лет, а средняя длительность диабета - $5,1 \pm 0,1$ лет.

Критериями включения были: сахарный диабет 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина. Пациенты 1-ой группы (42 человека) получали стандартную оральную противодиабетическую терапию, амиодарон 200-600 мг/сутки, ингибитор АПФ или сартан не зависимо от наличия артериальной гипертензии и исходного уровня артериального давления, статинов, бета-адреноблокатор, дезагрегант. При наличии артериальной гипертензии к лечению добавляли дигидропиридиновые антагонисты кальция. Представители 2-ой группы получали такое же лечение, но в сочетании с омега полиненасыщенными жирными кислотами (препарат «Омакор», Abbott Laboratories GmbH) в суточной дозе 1000 мг. Представители 3-ей группы получали только базисное лечение без амиодарона и омакора. Комплекс обследования включал выполнение суточного мониторирования ЭКГ и сонографию сердца, которые проводили на этапе включения в исследование и через 3,5 месяца. Для статистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0.

У больных сахарным диабетом 2-го типа зарегистрированы ЭКГ признаки преимущественно безболевой и в меньшей степени болевой ишемии миокарда. При этом комбинированное применение амиодарона с омакором в отличие только от амиодарона, позволяет достоверно снизить численность и суммарную длительность ишемии миокарда.

Преобладающими классами желудочковых нарушений ритма явились 3 и 4А. Терапия без амиодарона приводила лишь к уменьшению частоты классов 1 и 2 и увеличению 3 и 4А, что свидетельствует об увеличении частоты жизнеопасных нарушений ритма. Использование амиодарона (1-я группа) приводило к достоверному снижению частоты 1-3 классов, не оказывая значимого влияния на аритмии более высоких градаций. Комбинация амиодарона с омакором позволила более интенсивно снижать частоту классов 3-4Б классов и перераспределять больных в менее жизнеопасные 1 и 2 классы.

Эффективность лечения в группах больных с амиодароном (группа 1) и амиодароном с омакором (группа 2) зависела от суточного количества и суммарной продолжительности безболевых эпизодов ишемии, «наслоения» желудочковых нарушений на исходные суправентрикулярные (предсердную экстрасистолию и фибрилляции предсердий), удлинения интервала QT, выраженности гипертрофии левого желудочка, размеров левого предсердия и наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

Достоверное влияние на эффективность противоаритмического лечения оказывали бета-адреноблокаторы в группе 3, или их сочетание с амиодароном (в группе 1) и омакором (в группе 2).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, жизнеопасные нарушения сердечного ритма.

Summary

Mukhin I.V., Povazhnaya E.S., Zubritskiy K.S. *Heart rate disorders in patients with type 2 diabetes.*

The aim of the study was to identify variants of cardiac arrhythmias, analyze the dependence of their development on the presence of painless myocardial ischemia, and develop an effective antiarrhythmic treatment aimed at preventing life-threatening arrhythmias. The study included 126 patients with type 2 diabetes mellitus at the age of 53 ± 1.5 years with a predominance of men (73 people). The average age of patients at the onset of disease / detection was 47.9 ± 1.3 years, and the average duration of diabetes was 5.1 ± 0.1 years.

Inclusion criteria were: type 2 diabetes mellitus of moderate severity in the stage of sub- / compensation without insulin. Patients of the 1st group (42 people) received standard oral antidiabetic therapy, amiodarone 200-600 mg / day, an ACE inhibitor or sartan regardless of the presence of arterial hypertension and baseline blood pressure, statin, beta-blocker, antiplatelet agent. In the presence of arterial hypertension, dihydropyridine calcium antagonists were added to the treatment. Representatives of the 2nd group received the same treatment, but in combination with omega polyunsaturated fatty acids («Omacor», Abbott Laboratories GmbH)

in a daily dose of 1000 mg. The representatives of the 3rd group received only basic treatment without amiodarone and omacor. The complex of the examination included daily ECG monitoring and cardiac sonography, which were performed at the stage of inclusion in the study and after 3.5 months. The statistical software package Statistica 6.0 was used for statistical processing.

In patients with type 2 diabetes mellitus, ECG signs of predominantly painless and, to a lesser extent, painful myocardial ischemia was recorded. At the same time, the combined use of amiodarone with omacor, in contrast to only amiodarone, can reliably reduce the number and total duration of myocardial ischemia.

The predominant classes of ventricular arrhythmias were 3 and 4A. Therapy without amiodarone led only to a decrease in the frequency of classes 1 and 2 and an increase in 3 and 4A, which indicates an increase in the frequency of life-threatening rhythm disturbances. The use of amiodarone (group 1) led to a significant decrease in the frequency of grades 1-3, without having a significant effect on arrhythmias of higher grades. The combination of amiodarone with omacor made it possible to more intensively reduce the frequency of classes 3-4B classes and redistribute patients into less life-threatening classes 1 and 2.

The effectiveness of treatment in the groups of patients with amiodarone (group 1) and amiodarone with omacor (group 2) depended on the daily amount and total duration of painless episodes of ischemia, "layering" of ventricular disorders on the initial supraventricular (atrial extrasystole and atrial fibrillation), lengthening of the QT interval the severity of left ventricular hypertrophy, the size of the left atrium and the presence of diastolic dysfunction of the left ventricle. Beta-blockers in group 3, or their combination with amiodarone (in group 1) and omacor (in group 2), had a significant effect on the effectiveness of antiarrhythmic treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, heart rhythm disturbances.

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

**АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ****Л.Н. Гончарова**

*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации*

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) - одно из наиболее социально значимых хронических заболеваний, которым по оценкам экспертов страдает около 40% взрослого населения России. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии прямой корреляционной зависимости между уровнем АД и риском развития угрожающих жизни осложнений [9,10,12]. В настоящее время в клинических исследованиях доказана возможность достижения целевого артериального давления у большинства пациентов с артериальной гипертензией. Однако в популяции контроль артериального давления остается крайне низким. Одной из причин недостаточного контроля АГ является несоблюдение пациентами рекомендаций врача как вследствие малосимптомности заболевания, так и недооценки больными риска развития осложнений [3,8,11]. Но наиболее важной причиной недостаточного контроля АГ является наличие у пациентов синдрома взаимного отягощения, который отмечается при наличии сочетанной патологии. Так, мы часто отмечаем у больных сочетанную патологию в виде АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХОБЛ – одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания и на современном этапе является важной проблемой здравоохранения, так как ассоциируется с неуклонным ростом трудопотерь, заболеваемости, распространенности, и смертности [1,6,14].

Известно, что воспалительный процесс в тканях протекает со значительной интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также с дисбалансом про- и антиоксидантных систем организма, нередко достигающим степень оксидативного

стресса. Продукты ПОЛ – малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК) и др., повреждают клеточные и субклеточные биомембраны, что приводит к некрозу или усилению процессов апоптоза или некробиоза в клетках с образованием гигантских митохондрий. [4]. В то же время, нарушения регулирования процессов липопероксидации, приводящие к чрезмерному повышению уровня продуктов ПОЛ в системном кровообращении, считают наиболее важными и универсальными патогенетические механизмы хронизации воспалительного процесса.

Целью работы было изучение активности ПОЛ у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, при проведении общепринятого лечения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 45 больных с АГ, сочетанной с ХОБЛ, в возрасте от 25 до 59 лет. Диагноз АГ и ХОБЛ был установлен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения и кардиоваскулярной патологии.

Кроме общепринятого клинико-лабораторного и инструментального обследования для реализации цели исследования у всех обследованных больных изучалось состояние ПОЛ по содержанию в крови промежуточных продуктов пероксидации липидов – ДК [2] и конечного продукта ПОЛ – МДА [4] спектрофотометрически. Для изучения влияния пероксидации липидов на состояние эритроцитарных мембран была проанализирована степень перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ).

Статистическую обработку полученных результатов обследования осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600+ с помощью дисперсионного анализа с применением стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows professional^{sp}, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica [7].

Полученные результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что у всех обследованных больных кроме клинических симптомов и изменений в результатах общепринятых лабораторных исследований характерных для изучаемой нами патологии имели место также существенные нарушения со стороны процессов ПОЛ.

При изучении состояния липопероксидации было установлено, что до начала лечения у больных, находившихся под наблюдением, имела место существенная активация процессов ПОЛ,

что подтверждается накоплением продуктов липопероксидации в сыворотке крови (таблица 1).

Таблица 1

Показатели ПОЛ у обследованных больных АГ, сочетанной с ХОБЛ до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Больные АГ, сочетанной с ХОБЛ (n=45)
МДА, мкмоль/л	3,2±0,2	9,1±
ДК, мкмоль/л	9,5±0,3	24,8±0,35***
ПГЭ, %	3,5±0,06	10,2±

Примечание: в табл. 1 и 2 вероятность разницы показателей относительно нормы * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

До начала проведения терапевтических мероприятий концентрация конечного продукта ПОЛ - МДА в сыворотке крови больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, составляла (9,1 ± 0,3) мкмоль/л (при норме 3,2±0,2 мкмоль/л), т.е. была в среднем в 2,84 раза выше нормы ($P < 0,001$). Содержание промежуточных продуктов липопероксидации - ДК в крови обследованных больных также было повышено и составляло в среднем (24,8±0,35) мкмоль/л, что превышало норму в 2,6 раза ($P < 0,001$). Интегральный показатель ПГЭ также был достоверно увеличен и составил в среднем (10,2±0,2)%, что превышало норму в 2,9 раза. Полученные данные свидетельствуют о снижении резистентности биомембран эритроцитов к воздействию повреждающих факторов в результате активации процессов липопероксидации у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ.

При изучении состояния липопероксидации к моменту завершения лечения с применением общепринятых средств было установлено наличие тенденции к улучшению изученных показателей (таблица 2).

Таблица 2

Показатели ПОЛ у обследованных больных АГ, сочетанной с ХОБЛ после завершения лечения ($M \pm m$)

Показатели липопероксидации	Норма	Больные АГ, сочетанной с ХОБЛ (n=45)
МДА, мкмоль/л	3,2±0,2	6,1±
ДК, мкмоль/л	9,5±0,3	17,4±0,4**
ПГЭ, %	3,5±0,06	6,2±

Концентрация МДА в сыворотке крови обследованных пациентов уменьшилась в динамике лечения в среднем в 1,5 раза и достигла уровня $(6,1 \pm 0,3)$ мкмоль/л, что было, однако, выше нормы в 1,9 раза ($P < 0,01$). Содержание ДК в сыворотке крови больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, уменьшилось по сравнению с исходным уровнем в 1,43 раза и составляло к моменту завершения лечения в среднем $(17,4 \pm 0,4)$ мкмоль/л, что было выше нормы в 1,83 раза ($P < 0,01$). Интегральный показатель ПГЭ у пациентов с АГ и ХОБЛ в динамике лечения уменьшился в среднем в 1,66 раза и достиг значений $(6,2 \pm 0,3)\%$, что, однако, было больше нормы в 1,74 раза ($P < 0,01$) (рисунок).

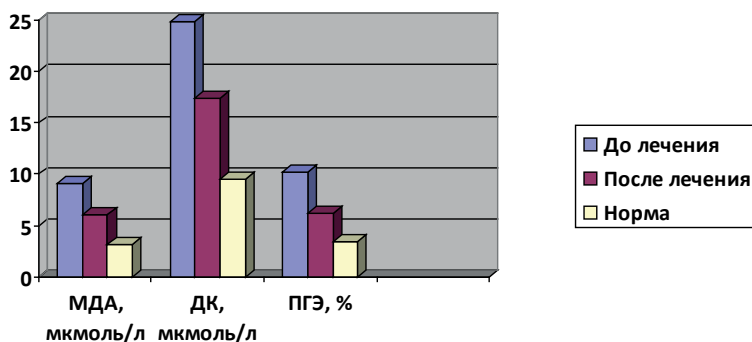


Рисунок. Динамика показателей ПОЛ при проведении общепринятого лечения.

Таким образом, при проведении только общепринятой терапии у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, отмечается положительное влияние на активность процессов ПОЛ, но не обеспечивает полной нормализации изученных показателей. Поэтому можно считать патогенетически целесообразным применение в комплексе терапевтических мер больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, современных лекарственных средств с выраженным антиоксидантным действием.

Выводы

1. У больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, к началу лечения была выявлена активация процессов липопероксидации биологических мембран, что сопровождается увеличением содержания в сыворотке продуктов ПОЛ - ДК и МДА, а также повышением показателя ПГЭ.

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

2. При применении общепринятой терапии у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, происходило снижение содержания в сыворотке крови промежуточных (ДК), конечного (МДА) продуктов липопероксидации и показателя ПГЭ, однако их содержание оставалось достоверно выше показателя нормы. Содержание МДА в сыворотке крови было выше в 1,9 раза, ДК – в 1,83 раза, показатель ПГЭ – в 1,74 раза.

3. Исходя из полученных данных, следует считать целесообразным проанализировать возможную эффективность применения у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами.

Литература

1. Айсанов, З.Р. Бронхиальная обструкция и гипервоздушность легких при хронической обструктивной болезни легких / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Практическая пульмонология. – № 2. – 2016. – С. 9-18.
2. Андреев, Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
3. Бова, А.А. Что изменяют в клинической практике Европейские рекомендации по артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 г.? / А.А. Бова // Медицинские новости. – № 1. – 2014. – С. 30-36.
4. Гаврилов, Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118 – 123.
5. Евсейчик, Е.С. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к диагностике и лечению с учетом коморбидности : практическое пособие для врачей / Е.С. Евсейчик, И.И. Потапова. – Гомель, 2019. – 24 с.
6. Костенко, Д.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: фокус на обострение заболевания / Д.Ю. Костенко, И.В. Зайкова-Хелимская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 97-100.
7. 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.
8. Францева, А. П. Нарушение работы сердечно сосудистой системы / А.П. Францева Л.В., Седакова М.С., Карпов И.К.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.–350 с.
9. Чазова, И.Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018г.: слово за европейскими экспертами / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – Т.15 (№3). – 2018. – С. 6-10.
10. Черняева, М.С. Целевые уровни систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией старческого возраста

та без синдрома старческой астении // Лечебное дело. - №1. - 2019. - С. 44-57.

11. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study / S.P. Rovio, K. Pahkala, J. Nevalainen [et al] // J Am Coll Cardiol. - №2. - 2017. - P. 2279-2289.

12. Kollias, A. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis / A. Kollias, A. Ntineri, G.S. Stergiou // Journal of hypertension. - 2017 - Vol. 35 - №. 3 - P. 442-452.

13. Managing comorbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni, [et al] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2015. - № 10. - P. 95-109

14. Prediction of disease progression, treatment response and dropout chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / F.T. Musuamba, D. Teutonico, M. Danhof, [et al] // Pharmaceutical Research. - Vol. 32. - № 2. - P. 617-627.

Резюме

Гончарова Л.Н. Активность перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.

У больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких, до начала лечения имела место активация процессов липопероксидации, что сопровождается увеличением содержания в сыворотке продуктов ПОЛ - ДК и МДА, а также повышением показателя ПГЭ. Нами было установлено, что проведение только общепринятого лечения больных с АГ, сочетанной с ХОБЛ хоть и приводило к снижению изученных показателей ПОЛ, однако не обеспечивало их полной нормализации, что требует в дальнейшем включения современных препаратов с антиоксидантными свойствами в комплекс лечения таких больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, перекисное окисление липидов, общепринятое лечение.

Summary

Goncharova L.N. Activity of lipid peroxidation in patients with arterial hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease.

In patients with arterial hypertension, combined with chronic obstructive pulmonary disease, before the start of treatment, activation of lipid peroxidation processes took place, which is accompanied by an increase in the content of LPO products - DC and MDA in serum, as well as an increase in the PGE index. We found that only conventional treatment of patients with AH associated with COPD, although it led to a decrease in the studied LPO parameters, did not ensure their complete normalization, which requires further inclusion of modern drugs with antioxidant properties in the complex of treatment of such patients.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, lipid peroxidation, conventional treatment.

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

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ, СОЧЕТАННОЙ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ****О.С. Налётова***ГОО ВПО «Донецкий национальный университет имени М. Горького»***Введение**

Одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии является неуклонный рост заболеваний гепатобилиарной системы, оказывающих выраженное отрицательное влияние на качество жизни, течение сопутствующих заболеваний, переносимость фармакотерапии и характеризующихся высокой стоимостью лечения. Сегодня в мире количество больных с гепатобилиарной патологией постоянно растет и в настоящее время превышает 2 млрд. человек [2,4]. Исходя из имеющихся данных, хроническая патология ГБС нередко сочетается с другими соматическими патологиями, а именно с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что обусловлено общими звеньями патогенеза этих двух заболеваний [5,11]. При этом для современной клиники внутренних болезней считается характерным наличие сопутствующей патологии, которая охватывает одновременно два и более органов.

В настоящее время установлено, что в основе патогенеза патологии ГБС, сочетанной с ХОБЛ лежат выраженные изменения со стороны иммунной системы, которые характеризуются формированием вторичного иммунодефицита на фоне активации аутоиммунных реакций [6, 8]. Исходя из этого, мы считаем перспективным изучение показателей клеточного звена иммунитета у больных с патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ.

Целью работы было изучение показателей клеточного иммунитета у больных с патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ при проведении общепринятого лечения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 32 пациента с хронической патологией ГБС и ХОБЛ, в возрасте от 22 до 58 лет. Диагноз хронической патологии ГБС и

ХОБЛ был установлен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения и органов дыхания на основании данных анамнеза, клинического и инструментального (УЗИ органов брюшной полости, многофракционное дуоденальное зондирование, рентгенографии органов грудной клетки, спирографии) с обязательным учетом данных общепринятых биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени.

Помимо общепринятых методов обследования всем пациентам проводилось иммунологическое обследование, которое включало определение количества Т-лимфоцитов, их субпопуляционный состав (CD-3+, CD-4+, CD-8+, CD-4+/CD-8+) в цитотоксическом тесте с моноклональными антителами, а также реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), в качестве митогена использовали фитогемагглютинин [9].

Статистическую обработку полученных результатов обследования осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600+ с помощью дисперсионного анализа с применением стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows professional^{sp}, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica [5].

Полученные результаты и их обсуждение

До начала лечения у всех больных с хронической патологией ГБС и ХОБЛ, находившихся под наблюдением, были обнаружены однотипные сдвиги со стороны количественных показателей клеточного звена иммунитета, которые характеризовались, прежде всего четко выраженной Т-лимфопенией разной степени выраженности, снижением количества циркулирующих в периферической крови Т-хелперов / индукторов, то есть лимфоцитов с фенотипом CD4 + при незначительно выраженных сдвигах количества Т-супрессоров / киллеров (клеток с маркерами CD8 +) и уменьшением вследствие этого иммунорегуляторного индекса CD4 / CD8. Отмечено также существенное снижение показателя РБТЛ с ФГА, что свидетельствовало о наличии угнетения функциональной активности Т-клеток (таблица). Из таблицы видно, что до начала лечения у больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, кратность снижение количества Т-клеток (CD3+) 1,40 раза ($P < 0,05$) относительно нормы в относительном измерении и соответственно 1,63 раза ($P < 0,01$) в абсолютных значениях. Это свидетельствует о наличии четко

выраженной Т-лимфопении у обследованных больных до начала лечения. Относительное количество CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперов/индукторов) было снижено в среднем в 1,20 раза ($P<0,05$). При этом в этот период обследования абсолютное количество CD4⁺ лимфоцитов было снижено в 1,42 раза ($P<0,01$). До начала лечения у больных хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, отмечалось снижение количества CD8⁺ Т-лимфоцитов в 1,05 раза ($P<0,05$) относительно нормы в относительном измерении и соответственно 1,27 раза ($P<0,01$) в абсолютных значениях. Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 (Th/Ts), был снижен до начала проведения лечения у обследованных больных в 1,05 раз ($P<0,05$). Относительное количество CD22⁺ лимфоцитов было снижено в среднем в 1,2 раза ($P<0,05$). При этом в этот период обследования абсолютное количество CD22⁺ лимфоцитов было снижено в 1,22 раза ($P<0,01$).

Таблица

Показатели клеточного звена иммунитета у больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ ($M\pm m$) до и после общепринятого лечения

Иммунологические показатели	Норма	До начала лечения	После лечения
CD3 ⁺ %	69,5±2,1	49,5±1,4**	55,7±1,5*
Г/л	1,29±0,04	0,79±0,02**	0,95±0,02**
CD4 ⁺ %	45,6±1,4	37,8±0,8**	38,3±1,0*
Г/л	0,84±0,03	0,6±0,01***	0,65±0,02**
CD8 ⁺ %	22,5±1,0	20,5±0,8 *	21,7±0,7 *
Г/л	0,42±0,02	0,33±0,01**	0,35±0,01**
CD4/ CD8	2,03±0,03	1,74±0,03**	1,87±0,03**
CD22 ⁺ %	21,1±1,1	20,1±0,7 *	20,6±0,6**
Г/л	0,39±0,02	0,32±0,01**	0,34±0,01***
РБТЛ з ФГА %	69,9±2,5	40,9±2,2***	48,9±1,7**

Примечание: в табл. достоверность разницы относительно нормы * - при $P<0,05$, ** - при $P<0,01$, *** - при $P<0,001$.

Показатель РБТЛ с ФГА у больных ОТФ на фоне ХОБЛ до начала проведения коррекции был снижен в среднем в 1,71 раза относительно нормы ($P<0,001$), что свидетельствует о существенном уменьшении функциональной активности Т-клеток.

При повторном изучении иммунологических показателей, которые характеризуют состояние клеточного звена иммунитета у

больных хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, отмечалась некоторая положительная динамика изученных иммунологических показателей, как количественных, так и функциональных, однако полной нормализации изученных показателей не наблюдалось.

Так, относительное количество Т-клеток (CD3+) в периферической крови больных хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, было в 1,24 раза ниже нормы ($P < 0,05$). Абсолютное количество CD3+ клеток на момент завершения коррекции у обследованных больных было в 1,35 раза ниже нормы ($P < 0,01$). Содержание субпопуляции Т-хелперов/индукторов (CD4+) в периферической крови обследованных больных на момент завершения коррекции в относительном измерении было снижено в 1,19 раза ($P < 0,05$). Абсолютное количество CD4+ клеток в этот период обследования было в 1,29 раза ниже ($P < 0,01$). После проведенного лечения у больных ОТФ на фоне ХОБЛ кратность снижения количества CD8+ Т-лимфоцитов 1,04 раза ($P < 0,05$) относительно нормы в относительном измерении и соответственно 1,2 раза ($P < 0,01$) в абсолютных значениях.

Иммунорегуляторный индекс CD4 / CD8 на момент завершения курса лечения оставался ниже нормы в 1,08 раза ($P < 0,01$). Относительное количество CD22+ лимфоцитов было снижено в среднем в 1,02 раза ($P < 0,05$). При этом в этот период обследования абсолютное количество CD22+ лимфоцитов было снижено в 1,15 раза ($P < 0,01$).

Важно также то обстоятельство, что показатель РБТЛ с ФГА на момент завершения лечения у обследованных больных оставался достоверно ниже нормы, а именно в 1,43 раза ($P < 0,01$). Это свидетельствует, что наряду с сохранением количественных нарушений со стороны клеточного звена иммунитета у больных хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, после проведения общепринятой терапии имеет место также снижение функциональной активности Т-клеток, полностью не восстанавливается при применении общепринятых методов лечения больных хронической патологией ГБС и ХОБЛ.

Выводы

1. Для больных хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, характерно наличие достоверных сдвигов со стороны клеточного звена иммунитета в виде Т-лимфопении, дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с преимущественным снижением числа Т-хелперов/индукторов (CD4 +), уменьшение имму-

норегуляторного индекса CD4 / CD8, и функционального активности Т-клеток по данным РБТЛ.

2. У пациентов с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, находившихся под наблюдением и получавших общепринятую терапию на момент завершения основного курса лечения сохранялась умеренная Т-лимфопения, снижение количества CD4+ клеток (Т-хелперов/индукторов) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, а также показателя РБТЛ, который был в среднем в 1,43 раза ниже нормы.

3. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что применение только общепринятых средств лечения больных хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, не обеспечивает полной нормализации показателей клеточного звена иммунитета, что требует в дальнейшем разработки комплексной терапии с применением иммунокорректирующих препаратов.

Литература

1. Айсанов, З.Р. Бронхиальная обструкция и гипервоздушность легких при хронической обструктивной болезни легких / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Практическая пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 9-18.
2. Болотовский Г.В. Холецистит и другие болезни желчного пузыря / Г.В. Болотовский // СПб.: Омега, 2007. – 156 с.
3. Буторова, Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей / - М. : Форте принт, 2012. - 52 с.
4. Вялов, С.С. Холецистит некалькулезный хронический / С.С. Вялов // Гастроэнтерология: практическое руководство. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – С. 4649.
5. Евсейчик, Е.С. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к диагностике и лечению с учетом коморбидности : практическое пособие для врачей / Е.С. Евсейчик, И.И. Потапова. – Гомель, 2019. – 24 с.
6. Костенко Д.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: фокус на обострение заболевания / Д.Ю. Костенко, И.В. Зайкова-Хелимская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 97-100.
7. 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.
8. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчекаменной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К.

Баранская [и др.] // РЖГТК онлайн. – 2016. – № 3. – С. 64 – 80.

9. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков // Лабораторное дело. – 1989. – № 6. – С. 71-72.

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

11. Managing comorbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni, [et al] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2015. – № 10. – P. 95–109

12. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. – 2004. – V. 28, №3. – P. 121 – 123.

13. Prediction of disease progression, treatment response and dropout chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / F.T. Musuamba, D. Teutonico, M. Danhof, [et al] // Pharmaceutical Research. – Vol. 32. – № 2. – P. 617-627.

Резюме

Налетова О.С. Показатели клеточного звена иммунитета у больных хронической патологией гепатобилиарной системы, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.

У больных хронической патологией гепатобилиарной системы, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких, до начала лечения имели место сдвиги со стороны клеточного звена иммунитета. В результате проведенных исследований нами было установлено, что применение только общепринятых средств лечения больных с патологией ГБС ХОБЛ не обеспечивает полной нормализации показателей клеточного звена иммунитета, что требует в дальнейшем разработки комплексной терапии с применением иммунокорректирующих препаратов.

Ключевые слова: хроническая патология гепатобилиарной системы, хроническая обструктивная болезнь легких, клеточный иммунитет, общепринятое лечение.

Summary

Naletova O.S. Indicators of cellular immunity in patients with chronic pathology of the hepatobiliary system combined with chronic obstructive pulmonary disease.

In patients with chronic pathology of the hepatobiliary system, combined with chronic obstructive pulmonary disease, before the start of treatment, there were shifts on the part of the cellular link of immunity. As a result of our research, we found that the use of only generally accepted means of treating patients with the pathology of GBS COPD does not provide complete normalization of cellular immunity, which requires further development of complex therapy with the use of immunocorrecting drugs.

Key words: chronic pathology of the hepatobiliary system, chronic obstructive pulmonary disease, cellular immunity, conventional treatment.

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

РОЛЬ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОЖАРНЫХ-СПАСАТЕЛЕЙ МЧС ДНР

В.В. Черкесов, А.О. Есаков

ГОУВПО «Академия гражданской защиты» МЧС ДНР

Введение

Профессиональная деятельность занимает значительное место в жизни человека, что необходимо учитывать при оценке влияния профессиональных факторов на состояние его здоровья.

Это касается не только профессиональных болезней, при которых установлена прямая связь между условиями труда и патологическими изменениями организма, но и к заболеваниям, которые обычно считают общесоматическими. К настоящему времени в медицине используется термин «профессионально обусловленная заболеваемость» («work-related disease»), рассматриваемая как заболеваемость общими (непрофессиональными) патологиями, имеющая неуклонную тенденцию к росту при увеличении стажа работы в неблагоприятных условиях труда и/или превышающая таковую в профессиях, не имеющих выраженных факторов профессионального риска, и/или имеющая более выраженный темп роста по возрастных показателей заболеваемости по сравнению с аналогичными возрастными группами общей популяции населения [1; 2].

АГ не является профессиональным заболеванием, однако сердечно-сосудистая система высоко адаптивна и реактивна, а кроме того, функционально тесно связана с нервной, эндокринной и другими системами организма. Таким образом, с одной стороны, постоянное воздействие комплекса профессионально-производственных факторов сопровождается ростом распространенности и заболеваемости АГ, а с другой - возникают значительные трудности при определении этио-патогенетической роли того или иного профессионального фактора или комплекса факторов.

Изложение основного материала

Высокая частота АГ отмечается в различных по характеристикам условий труда профессиональных группах, для которых характерен умственный, физический и операторский труд, что

свидетельствует о неспецифичности ответа ССС на воздействие отдельных профессионально-производственных факторов. Основной профессиональный фактор у пожарных-спасателей МЧС - это выраженное, в той или иной степени, нервно-эмоциональное напряжение, являющееся в современной непродуцированной сфере деятельности, по мнению ряда авторов, основным этиологическим профессиональным фактором риска развития АГ [3; 4].

Многочисленные исследования свидетельствуют о неблагоприятном воздействии на состояние ССС вредных и неблагоприятных профессионально- производственных факторов рабочей среды и трудового процесса [5].

В настоящее время изучены практически все известные физические и химические факторы производственной среды с точки зрения их тропности к сердечно-сосудистой системе.

Среди вредных профессионально-производственных факторов, неблагоприятно воздействующих на ССС работника, выделяют функциональное перенапряжение (прежде всего, его психологическое воздействие, а также факторы физической нагрузки), факторы физической природы (аэрозоли смешанного состава, общая и локальная вибрация, производственный шум, электромагнитное излучения, тепловое и холодное воздействие), факторы химической природы (свинец, ртуть, бензол, марганец, кобальт, сурьма, кадмий, ксилол, толуол, сероуглерод, сероводород, мышьяк, окись углерода, органические нитриты, хлористый метилен [и др.]).

При этом, необходимо отметить, что изменения ССС при воздействии профессионально-производственных факторов неспецифичны и они не бывают изолированными, а входят в сложный клинко-функциональный симптомокомплекс того или иного профессионально обусловленного заболевания. Степень выраженности изменений в ССС определяется основным паталогическим процессом и тропностью воздействия вредного производственного фактора или их комплекса [6].

В настоящее время длительная экспозиция вредных и неблагоприятных профессиональных факторов рассматривается как хронический стресс на производстве. При этом на фоне возрастающего социально-экономического и экологического стресса, стресс реакции, как следствие, психоэмоционального напряжения, из фактора адаптации переходят в патогенетический фактор риска возникновения и развития ССЗ.

Вряде исследований удалось установить, что в современных условиях комбинированное потенцирующее воздействие различных профессионально-производственных и непрофессиональных факторов сочетается с умственно-эмоциональным напряжением, профессиональным стрессом, стрессогенными ситуациями и общим фоном психической и функциональной адаптацией, а также общим уровнем здоровья пожарных-спасателей.

Сердечно-сосудистые заболевания эксперты ВОЗ относят к производственно обусловленными, т.е. имеющими неуклонную тенденцию к повышению, по мере увеличения стажа работы в неблагоприятных условиях труда, и превышающая таковую в профессиональных группах, не контактирующих с отдельными вредными профессиональными факторами.

Доказанным фактом считается высокая распространенность АГ и прямая статистическая зависимость частоты и степени выраженности повышения артериального давления от стажа работы в неблагоприятной профессионально-производственной среде [7].

При этом установлено, что хронический профессиональный стресс (в том числе и у пожарных-спасателей) приводит к расстройству нейрогуморальной регуляции ССС, тканевой гипоксии, избыточному содержанию катехоламинов, ингибированию или активации ферментных систем, непосредственно связанных со стенкой сосудов, а также миокардом [8].

Также установлено нарушение жирового, белкового обменов и электролитного баланса. Результаты клинико-функциональных и биохимических исследований позволили выявить дисбаланс в процессе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом профессиональном стрессе, что является одним из важнейших патогенетических факторов развития АГ [9].

Специалисты профессий экстремального профиля деятельности находятся в зоне риска развития психосоматических заболеваний, что обуславливает необходимость углубленных прикладных и фундаментальных исследований для детального изучения этиопатогенетических аспектов развития АГ.

У пожарных-спасателей с АГ выявлены психологические симптомы, характерные для низкой успешности профессиональной деятельности, среди них выделяют два типа личности:

1). Для сотрудников первого типа личности с длительным стажем службы, характерен высокий уровень тревожности, мни-

тельности, неуверенность в себе, замкнутость, пассивность, они испытывают затруднения в принятии решений, так же для них характерны тревожно-депрессивные реакции со склонностью к самообвинениям;

2). У сотрудников второго типа личности присутствует легкомысленность, недисциплинированные, импульсивные, раздражительные, обидчивые и конфликтные, с экстернальным локусом контроля при высокой самооценке.

Несмотря на то, что у большинства спасателей в момент принятия решения относительно своих действий в ситуации риска есть осознание опасности для своей жизни, эмоциональные реакции, вызываемые этим осознанием, в большинстве случаев отсрочены.

Эмоции, связанные с ситуацией риска, возникают при воспоминании, повторном «проживании» происшедшей ситуации в связи с переосмыслением ее значимости и понимания возможных последствий, что может привести к возникновению стрессовых состояний и травматического стресса. Данные состояния психики являются факторами риска развития и прогрессирования АГ [10].

Субъективно оцениваемая степень риска в процессе этого переосознания может корректироваться. При анализе свершившейся ситуации делается вывод не только о степени риска для жизни, но и о рациональности своих действий.

Пожарные-спасатели МЧС в ходе выполнения профессиональных обязанностей подвергаются не только описанным выше экстремальным обстоятельствам деятельности, но и целым рядом специфических стрессогенных факторов. К ним относятся: психическое напряжение в состоянии готовности; информационная неопределенность; дефицит времени на анализ ситуации и принятие решения; ответственность за результаты деятельности; взаимодействие с большим количеством людей в состоянии стресса и острого горя; экспозиция смерти и многочисленные контакты с телами погибших; повышенная физическая нагрузка; опасность для жизни; работа в средствах индивидуальной защиты, специальной одежде; неблагоприятное распределение режимов труда и отдыха.

Ситуации, требующие больших волевых усилий, возникают регулярно. Степень эмоционального напряжения различна и колеблется в широких пределах от умеренного до чрезвычайно высокого. Это зависит от характера выполняемой задачи, профессионального опыта и индивидуальных особенностей спасателя.

Однако в зависимости от индивидуальной восприимчивости даже выполнение типичных спасательных работ может оказывать на психику спасателя достаточно разрушительное воздействие и приводить к возникновению травматического стресса.

Работы по ликвидации крупномасштабных катастроф (ЧС) природного, техногенного и социогенного характера (землетрясения, наводнения, железнодорожные и производственные аварии, разрушение домов, террористические акты и т. д.) характеризуются наличием наибольшего количества стрессогенных факторов, воздействующих на психику пожарных-спасателей, что приводит к срыву адаптационных механизмов в организме и способствует предиктором, а зачастую триггером развития АГ.

Важно помнить, что воздействию стрессогенных, экстремальных факторов подвергаются не только пострадавшие, но и участники ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций.

Имеющиеся научные данные показывают, что вовлечение в ликвидацию чрезвычайных ситуаций ведет к возникновению у специалистов травматического стресса, первичными проявлениями которого являются острые стрессовые реакции, острое стрессовое расстройство, невротические реакции, кризисное состояние, а вторичными – посттравматическое стрессовое расстройство, профессиональное выгорание, психосоматические расстройства, невротические состояния, которые, в свою очередь, сказываются на микро-социальных процессах – вызывают проблемы в семье и в рабочем коллективе. В связи с этим очевидна необходимость заблаговременной подготовки данных специалистов к работе в экстремальных условиях, в том числе психологической, что является непременным условием и для профилактики развития АГ.

У большинства спасателей со временем происходит снижение уровня интенсивности эмоциональных переживаний, связанных с работой с телами погибших. Однако эффект «привыкания» не распространяется на столкновения с человеческими трагедиями. Вместе с тем у спасателей существует установка на подавление эмоций в процессе работ, что может приводить к накопленному хроническому стрессу. Следовательно, необходимой является выработка такого эмоционального баланса, при котором спасатель способен сопереживать, но возникающие эмоции не будут для него разрушительными, и специалист сможет сохранять состояние психологического равновесия и высокой работоспособности.

Выводы

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются глобальной проблемой государственных, медицинских и общественных организаций в индустриально развитых странах в связи с высокой заболеваемостью и смертностью среди всех возрастных групп населения.

Эпидемиологическая ситуация во всех странах Европы наряду с высокой смертностью характеризуется еще и «омоложением» этой патологии среди населения. В настоящее время на долю ССЗ в структуре общей смертности приходится 53-55%. Так, в России, ежегодно от ССЗ погибает более одного миллиона жителей страны.

В общей популяции населения, среди всех умерших до 30% составляют лица трудоспособного возраста, из них 80% – мужчины, смертность среди которых в 4,6-5 раз превышает таковую среди женщин.

Расчетная ожидаемая продолжительность жизни мужчин на 10 лет ниже, чем продолжительность жизни женщин, что свидетельствует о «сверхсмертности» мужчин трудоспособного возраста.

Учитывая вышеизложенное, в настоящее время актуальным является необходимость коррекции контролируемых факторов риска, участвующих в развитии АГ и усугубляющих тяжесть ее течения. К таким факторам относятся и профессиональные факторы риска, присущие пожарным-спасателям.

Литература

1. Антипова С.И., Антипов В.В. Болезни системы кровообращения: эпидемиологические и демографические сопоставления // Медицинские новости. - 2018. - № 12. - С. 37-43.

2. Антропова О.Н., Осипова И.В., Воробьева Е.Н. Особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с профессиональным стрессом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т.8, № 4. - Прил. № 2. - С. 25-26.

3. Бойцов С.А., Уриновский А.М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах // Кардиология. - 2009. - № 4. - С. 19-24.

4. Дежкина Ю.А. Развитие профессионально важных качеств сотрудников ГПС МЧС России в процессе профессионализации. Автореферат дисс. ... канд. психол. наук / Ю.А. Дежкина. – СПб.: РГПУ, 2008. – 28 с.

5. Диагностика, профилактика и коррекция стрессовых расстройств среди сотрудников Государственной противопожарной службы МВД Рос-

сии»: Методические рекомендации. М.: Изд. 2-е; 2001. - 256 с.

6. Дружинин В.Н. Психодиагностика общих способностей. М.: Издательский центр «Академия». - 1996. - 224 с.

7. Оценка влияния профессионального стресса на развитие предпатологических состояний у спасателей МЧС России и эффективности их профилактики: Отчет о НИР / ВЦЭРМ МЧС России. Руководитель Алексанин С.С. - № 3.3.5, Инв № 71. - СПб., 2003. - 86 с.

8. Психологическая устойчивость человека в чрезвычайных ситуациях: учебное пособие / сост. Д. Р. Мерзлякова. - Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2014. - 205 с.

9. Black P.H. Stress, inflammation and cardiovascular disease // J. Psychosom. Res.- 2002; 52(1): P.1-23.

10. Hagberg J.M. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update // Sports Med.- 2000 Sep; 30(3).-P.193-206.

Резюме

Черкесов В.В., Есаков А.О. Роль профессиональных факторов риска в развитии артериальной гипертензии у пожарных-спасателей МЧС ДНР.

В настоящее время артериальную гипертензию (АГ) у пожарных-спасателей можно рассматривать как профессионально обусловленное заболевание сердечно-сосудистой системы (ССС). Изучение распространенности, заболеваемости АГ у пожарных-спасателей, результаты психологического и психо-физиологического обследования данного контингента позволили выявить статистически значимые профессиональные факторы риска развития данной патологии. Знание профессиональных факторов риска развития АГ у пожарных-спасателей МЧС позволит повысить эффективность внедрения популяционных и индивидуальных программ профилактики развития у них жизнеопасных осложнений – инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: пожарные-спасатели МЧС, артериальная гипертензия, профессиональные факторы риска развития АГ у пожарных-спасателей, профессионально обусловленные заболевания, профессиональный стресс у пожарных-спасателей.

Summary

Cherkesov V.V., Esakov A.O. Role of professional and occupational risk factors in the development of arterial hypertension in fire-rescuers of the ministry of emergency DPR.

Currently, arterial hypertension (AH) in firefighters-rescuers can be considered as a professionally caused disease of the cardiovascular system (CVS). The study of the prevalence, incidence of hypertension in firefighters-rescuers, the results of psychological and psycho-physiological examination of this contingent made it possible to identify statistically significant occupational risk factors for the development of this pathology. Knowledge of the professional risk factors for the development of hypertension in firefighters-rescuers of the Ministry of Emergency Situations will increase the effectiveness of the implementation of population and individual programs for the prevention of the development of life-threatening complications in them - myocardial infarction, cerebral stroke and sudden cardiac death.

Key words: firefighters-rescuers of the Ministry of Emergency Situations, arterial hypertension, occupational risk factors for the development of hypertension in firefighters-rescuers, occupational diseases, occupational stress in firefighters-rescuers.

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

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЖЕСТКОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ И ОЦЕНКА ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ СВИЩОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Г. Семикоз, Е.Р. Балацкий, Н.В. Бондаренко

*Донецкий онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря
ОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский университет
имени М. Горького»*

Введение

Несмотря на современные достижения в хирургических методах, панкреатэктомия является очень сложной процедурой, связанной с риском послеоперационных осложнений. Сообщается, что заболеваемость и смертность составляют 20–50% и 1–5% соответственно. В частности, послеоперационный свищ поджелудочной железы (ПОСПЖ) может иногда приводить к опасным для жизни осложнениям, таким как гемоперитонеум и сепсис. Сообщается, что заболеваемость ПОСПЖ в мире составляет 5–50%. До настоящего времени сообщалось о нескольких прогностических факторах для ПОСПЖ, и из них часто упоминалось о «мягкой поджелудочной железе». [1–4] Однако во всех этих отчетах оценка жесткости поджелудочной железы зависела от субъективного суждения хирурга, без объективных параметров в качестве критериев.

Эластография была недавно разработана для обеспечения визуализации в реальном времени относительной жесткости эластичности ткани, и ее значение, в основном, для диагностики опухолей и дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных процессов была описана [5]. В гастроэнтерологии изучена оценка фиброза печени, диагностика опухолей поджелудочной железы и хронического панкреатита с использованием эндоскопического ультразвука (EUS) [6,7], но об использовании эластографии в хирургии не сообщалось.

Объективная оценка жесткости поджелудочной железы как про-

гностического фактора риска для ПОСПЖ может помочь в выборе хирургической техники в процессе проведения вмешательства и в планировании стратегии послеоперационного лечения.

В настоящем исследовании, жесткость поджелудочной железы была определена количественно с помощью компрессионной ультразвуковой эластографии в реальном времени и были исследованы ее отношение к ПОСПЖ.

Материалы и методы исследования

В это исследование включено 41 пациента, у которых во время панкреатэктомии проведена интраоперационная эластография. Период накопления клинического материала был с июля 2010 года по февраль 2019 года. Процедуры панкреатэктомии были стандартизированы с использованием общепринятых критериев. Для панкреатодуоденэктомии (ПД) анастомоз поджелудочной железы выполняли путем проток-к-слизистой панкреатоеюностомии конец-в бок. Главный проток поджелудочной железы стентировали. При дистальной панкреатэктомии (ДП) основной проток поджелудочной железы лигировали, а культю поджелудочной железы ушивали непрерывным швом по типу «пасти акулы». ПОСПЖ оценивали в соответствии с критериями Международной исследовательской группы фистулы поджелудочной железы (ISGPF). Частоту ПОСПЖ и их выраженность оценивали по отношению к различным клиническим показателям пациентов и особенностям оперативного вмешательства.

Для измерения жесткости поджелудочной железы для ультразвукового исследования была использована система измерения эластографии ткани в реальном времени с линейным датчиком переменной частоты от 18 до 22 МГц. Измерения проводились во время операции одним и тем же исследователем в месте диссекции поджелудочной железы (чуть выше воротной вены), в головке поджелудочной железы и в области хвоста поджелудочной железы.

Методика выполнения компрессионной эластографии являлась следующей: первоначально проводили ультразвуковое исследование в В-режиме, затем включали режим эластографии, выбирали окно опроса. В окно опроса входил фрагмент объемного образования и фрагмент неизмененной ткани железы. Окно опроса могло составлять 1,5-2 см в максимальном измерении. Затем оптимизировали параметры режима компрессионной эластографии

(мощность, механический индекс) и производили механическую компрессию. Оптимальное давление соответствовало 2-4 баллам. Необходимое усилие при компрессии контролировали по предложенной фирмой-производителем шкале, отображаемой на экране. За счет того, что жесткость неизменной и патологической ткани была различной, в области интереса получали различное окрашивание. Среднее значение измерений в каждом месте было представлено в виде эластичного отношения.

Полученные результаты и их обсуждение

У 41 пациента (29 мужчин, 12 женщин) средний возраст составил 71 год (43–82 года). Оперативной процедурой была панкреатодуоденэктомия (ПД) - 30 пациентов и дистальная панкреатэктомия (ДП) – 11 человек. В таблице 1 приведены данные о состоянии пациентов и хирургических характеристиках для каждой оперативной процедуры.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Характеристики	Всего (n %)	Панкреато- дуоден- эктомия	Дистальная панкреат- эктомия
Мужчины	29 (70.7)	19 (63.3)	10 (90.9)
Возраст (лет, медиана) пределы	71 (43–82)	71.5 (43–81)	71 (59–82)
ИМТ (кг/м ²) медиана, пределы	21.1 (16.2–28.7)	20.5 (17.6–28.7)	21.1 (16.2–26.7)
HbA1c (% медиана) пределы	5.4 (4.1–9.2)	5.5 (4.7–9.2)	5.4 (4.1–6.9)
PFD test (% медиана) пределы	58.3 (12.6–96.1)	59.3 (12.6–85.4)	53.8 (17.0–96.1)
Главный проток ПЖ, мм, медиана (пределы)	2.7 (1.5–10.7)	2.6 (1.5–10.7)	2.8 (2.1–9.9)
Продолжительность операции	590 (265–855)	600 (510–810)	415 (265–855)
Операционная потеря крови (мл)	870 (35–4280)	890 (340–2680)	500 (35–4280)
Относительная эластичность	1.95 (1.4–6.56)	1.97 (1.4–6.56)	1.98 (1.65–4.07)

Тип ПОСПЖ и количество ПОСПЖ

	Всего	Панкреатодуоденэктомия	Дистальная панкреатэктомия
ПОСПЖ	11 (36.7)	11 (36.7)	7 (63.6)
Тип 1	4 (13.3)	4 (13.3)	5 (45.5)
Тип 2	4 (13.3)	4 (13.3)	2 (18.2)
Тип 3	3 (10.0)	3 (10.0)	0 (0.0)
Смертность	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)

Как видно из таблицы 2, в группе ПД ПОСПЖ развились у 11 (36,7%), а в группе ДП - у 7 (63,6%) на основе критериев ISGPF (Таблица 2). В группе ПД диаметр основного панкреатического протока был значительно меньше, а коэффициент эластичности был значительно ниже в группе с ПОСПЖ. С другой стороны, в группе ДП не было обнаружено никаких существенных различий для каких-либо клинических факторов между группами с ПОСПЖ и без них.

Оптимальные значения конечных точек отсечения (cut-off points) для диаметра протока и коэффициента упругости для прогнозирования ПОСПЖ для группы ПД были получены из анализа кривой ошибок (ROC). Они составляли 3,2 мм (чувствительность 0,909, специфичность 0,579) для диаметра протока и 2,09 для коэффициента упругости (чувствительность 0,909, специфичность 0,526), а площади под кривой (AUC) составляли 0,77 и 0,739 соответственно.

Однофакторный анализ показал, что диаметр протока 3,2 мм и коэффициент эластичности 2,09 были значительными факторами риска для формирования ПОСПЖ ($P \leq 0,009$ и $P \leq 0,02$ соответственно). Однако многомерный анализ показал, что ни одна из переменных не была независимым фактором.

До настоящего времени опубликованы единичные исследования прогностических факторов риска ПОСПЖ. В частности, «мягкая поджелудочная железа» часто упоминается как значительный фактор риска, что подтверждает общеизвестное среди хирургов мнение. Однако оценка жесткости поджелудочной железы является субъективной и плохо определенной, основанной только на пальпации ткани поджелудочной железы во время операции. Объективных критериев не имеется [2 – 4].

В настоящем исследовании эластичное соотношение было достоверно связано с ПОСПЖ у пациентов с ДП. Основываясь на этом, мы

приняли во внимание возможность нескольких видов хирургических подходов, таких как модифицированный анастомоз поджелудочно-тощей кишки при процедуре ПД. Однако у пациентов с ПД несмотря на сниженную эластичность железы значимого снижения ПОСПЖ не наблюдалось. Учитывая неоднородность между двумя процедурами, ПД и ДП должны быть исследованы в нескольких центрах с большим размером выборки для дальнейшего уточнения.

Выводы

В заключение, настоящее исследование является первым, которое показывает, что жесткость поджелудочной железы можно определить количественно с помощью интраоперационной эластографии, и что эластичное соотношение можно использовать для определения «мягкой поджелудочной железы», что делает вероятность ПОСПЖ после панкреатэктомии высокой. Коэффициент эластичности 2,09 был значительным фактором риска ПОСПЖ.

Литература

1. Risk factors for pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: A retrospective study in a Thai tertiary center Narongsak Rungsakulkij, Somkit Mingphruedhi, Pongsatorn Tangtawee, Chonlada Krutsri, Paramin Muangkaew, Wikran Suragul, Penampai Tannaphai, Suraida Aeesoa World J Gastrointest Surg. 2017 Dec 27; 9(12): 270–280
2. Risk factors and preventive strategies for post-operative pancreatic fistula after pancreatic surgery: a comprehensive review Kjetil Søreide, Knut Jørgen Labori Scand J Gastroenterol. 2016 Oct 2; 51(10): 1147–1154
3. Pancreatic Stiffness Quantified with MR Elastography: Relationship to Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy Yu Shi, Ying Liu, Feng Gao, Yanqing Liu, Shengzhen Tao, Yue Li, Kevin J. Glaser, Richard L. Ehman, Qiyong Guo Radiology. August 2018; 288(2): 476–484.
4. Novel risk scoring system for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy Ye Li, Fang Zhou, Dong-Ming Zhu, Zi-Xiang Zhang, Jian Yang, Jun Yao, Yi-Jun Wei, Ya-Ling Xu, Dei-Chun Li, Jian Zhou World J Gastroenterol. 2019 Jun 7; 25(21): 2650–2664.
5. Validation of original and alternative fistula risk scores in postoperative pancreatic fistula Youngju Ryu, Sang Hyun Shin, Dae Joon Park, Naru Kim, Jin Seok Heo, Dong Wook Choi, In Woong Han J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2019 Aug; 26(8): 354–359.
6. Factors affecting healing time of postoperative pancreatic fistula in patients undergoing pancreaticoduodenectomy Yoshito Tomimaru, Kozo Noguchi,

Shingo Noura, Hiroshi Imamura, Takashi Iwazawa, Keizo Dono *Mol Clin Oncol.* 2019 Apr; 10(4): 435–440.

7. Standardization of early drain removal following pancreatic resection: proposal of the "Ottawa pancreatic drain algorithm" Heather Smith, Fady K. Balaa, Guillaume Martel, Jad Abou Khalil, Kimberly A. Bertens *Patient Saf Surg.* 2019; 13: 38.

Резюме

Семикоз Н.Г., Балацкий Е.Р., Бондаренко Н.В. Количественная оценка жесткости поджелудочной железы на интраоперационной ультразвуковой эластографии и оценка ее взаимосвязи с послеоперационным свищом поджелудочной железы.

Мягкая поджелудочная железа часто описывается как прогностический фактор послеоперационной фистулы поджелудочной железы (ПОСПЖ) после панкреатэктомии. Однако жесткость поджелудочной железы оценивается хирургами субъективно, без объективных критериев. В настоящем исследовании жесткость поджелудочной железы определяли количественно с помощью интраоперационной ультразвуковой эластографии, и исследовали ее отношение к ПОСПЖ. В исследование были включены 41 пациент (панкреатодуоденэктомия, 30; дистальная панкреатэктомия, 11), которым была выполнена интраоперационная эластография во время панкреатэктомии. Для пациентов с панкреатодуоденэктомией диаметр основного панкреатического протока 3,2 мм и коэффициент эластичности 2,09 были значительными факторами риска ПОСПЖ. Эластография может использоваться для диагностики «мягкой поджелудочной железы» и, таким образом, может быть полезна для прогнозирования возникновения ПОСПЖ.

Ключевые слова: эластография, панкреатэктомия, жесткость поджелудочной железы, послеоперационный свищ поджелудочной железы

Summary

Semikoz N.G., Balatsky E.R., Bondarenko N.V. Intraoperative ultrasound elastography in quantitative assessment of pancreatic stiffness and its correlation with postoperative pancreatic fistula.

The soft pancreas is often described as a prognostic factor for the postoperative pancreatic fistula (POPF) after pancreatectomy. However, the stiffness of the pancreas is estimated by surgeons subjectively, without objective criteria. In the present study, pancreatic stiffness was quantified using intraoperative ultrasound elastography, and its relationship to POPF was examined. The study included 41 patients (pancreatoduodenectomy, 30; distal pancreatectomy, 11) who underwent intraoperative elastography during pancreatectomy. For patients with pancreatoduodenectomy, a diameter of the main pancreatic duct of 3.2 mm and an elasticity coefficient of 2.09 were significant risk factors for PSEP. Elastography can be used to diagnose the "soft pancreas" and, thus, can be useful for predicting the occurrence of POPF.

Key words: elastography, pancreatectomy, pancreatic stiffness, - postoperative pancreatic fistula.

Рецензент: к.мед.н., доцент О.О. Чайка

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

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

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

2. Язык публикации - русский, украинский, английский.

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

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

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

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

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

9. Выводы имеют перспективы дальнейших исследований.

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

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

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

«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов. - Луганск, 2020. - Выпуск 5 (161). - 150 с.

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

Editorial address: SAINT LUKA LSMU, 50-letiya 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

Подписано к печати 10.11.2020 г.

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

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 16,7.

Тираж 100 экз. Заказ 154

Цена договорная.