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 (167)

Луганск
2021

Главный редактор
д.мед.н., проф. Я.А. Соцкая
Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол №9 от 07.10.2021).
Каждая работа, представленная в сборнике, обязательно рецензируется независимыми экспертами - докторами или кандидатами наук, специалистами в соответствующей области медицины (биологии, иммунологии, генетики, экологии, биохимии, фармации, иммунофармакологии и др.).

ISSN 2313-1780
ISSN 2409-4617 (Online)
Свидетельство о регистрации № ПИ 000127 от 20.03.2018 г.

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

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

PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY
Volume 166, № 4

Editor in Chief
prof. Ya.A. Sotskaya, M.D., Sci.D.
The collection of scientific articles was reccomended for print by Academic Council of SAINT LUKA LSMU (proceeding № 9 from 07.10.2021).
Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).
ISSN 2313-1780
ISSN 2409-4617 (Online)

© SAINT LUKA LSMU, 2021

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

СОДЕРЖАНИЕ

Введение *6*

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

Мухин И.В., Поважная Е.С., Присяжнюк М.В., Паламарчук Ю.С. *Механизмы взаимосвязи тироидной дисфункции с пуриновым обменом..* *8*

Приколота А.В., Багрий В.А., Вашакидзе Н.О. *Дисфункция эндотелия у лиц с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа* *15*

Сидоренко Ю.В., Балабаева Н.В. *Активность системы антиоксидантной защиты у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа на фоне туберкулеза легких* *27*

Труняков Н.В. *Влияние L-орнитина-L-аспартата на активность лактатдегидрогеназы у больных хроническим токсическим гепатитом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких* *33*

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Гончарова Л.Н. *Концентрация циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав в крови больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких....* *44*

Майлян Э.А., Ворожко А.А. *Иммунологические показатели ротовой жидкости как предикторы развития протезного стоматита* *51*

Мякоткина Г.В., Соцкая Я.А. *Показатели клеточного звена иммунитета у больных с пневмокониозом на фоне хронической гепатобилиарной патологии* *58*

Налётова О.С. *Показатели клеточного звена иммунитета у больных хронической патологией гепатобилиарной системы, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких* *64*

Николенко О.Ю., Майлян Э.А., Костецкая Н.И., Лыгина Ю.А. *Влияние носительства Staphylococcus aureus на показатели аутоиммунитета у горнорабочих угольных шахт с хронической обструктивной болезнью легких* *69*

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. *Показатели фагоцитарной активности макрофагов у больных хроническим токсическим гепати-*

том, сочетанным с хроническими персистирующими вирусными инфекциями на фоне вторичного иммунодефицита..... 75

Петизина О.Н., Саламех К.А. *Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне хронического некалькулезного холецистита..... 84*

Соцкая Я.А., Ермоленко А.В. *Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярном секрете больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной со стеатозом печени..... 89*

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Березкина И.А., Приземина И.Н., Зюбанова П.Т. *Статистический анализ динамических показателей офтальмологических заболеваний среди взрослого населения г. Ровеньки, ЛНР..... 102*

Бисов А.С., Победенная Г.П. *К вопросу о сочетанном течении пневмонии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни..... 109*

Бобык О.А., Кондуфор О.В., Колесников Д.А. *Современное состояние проблемы влияния образа жизни на соматическое и психическое здоровье (обзор литературы)..... 120*

Кащенко С.А., Кравченко А.С., Захаров А.А., Моисеева М.И., Семенчук С.Н. *Становление гистологии, как научной дисциплины (домикроскопический период)..... 131*

Ковалева И.С., Бибик В.В., Ковалев В.Б., Зенина Л.В., Гуляева Е.Р., Литвинова О.Н. *Динамика нозологической структуры дерматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста за 2018 и 2020 года..... 137*

Мироненко Т.В. , Ершова Я.П. , Бахтояров П.Д. *К вопросу об особенностях клинического течения хронической ишемии мозга..... 144*

Проценко Т.В., Провизион А.Н. *Опыт применения кридеструктивных методов в лечении себорейного кератоза..... 155*

Торба А.В. *Объем дренажной жидкости для прогнозирования клинически значимого панкреатического свища..... 160*

Щукина Е. В., Цыба И. Н., Пивнев Б.А., Орехова В.Г., Жукова Е.Б., Бутенко С.Н., Шестерина Ю.Б. *Распространенность анемии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза 170*

ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 5 (167) сборника за 2021 год содержит научные статьи сотрудников ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР и учреждений здравоохранения Российской Федерации и Донбасса.

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

Редколлегия

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

УДК 616.12-006.64:616.374-007

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ТИРОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПУРИНОВЫМ ОБМЕНОМ

И.В. Мухин, Е.С. Поважная, М.В. Присяжнюк, Ю.С. Паламарчук
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

Введение

Накоплены многочисленные данные о высокой распространенности коморбидной патологии среди больных подагрой вцелом и подагрическим артритом вчастности, в том числе показана высокая заболеваемость артериальной гипертензией (20-60%), ишемической болезнью сердца (до 80%), инсультом, атеросклеротическим поражением сонных артерий, сосудистой деменцией, что позволило рассматривать подагру и бессимптомную гиперурикемию в качестве компонентов метаболического синдрома. В последние годы отмечена высокая частота сниженной функции щитовидной железы при подагре, которую почти всегда расценивают в качестве сопуствующей патологии [1]. Взаимоотношение системы гипофиз-щитовидная железа и пуринового обмена остается мало изученной. Известно, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует аденилатциклазный механизм синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая, вступая во взаимодействие с рибозо 5 фосфатом, является начальным звеном синтеза пуриновых нуклеотидов. В свою очередь, синтез последнего находится под непосредственным контролем тироксина (T_4) [3].

Целью работы явилась оценка взаимосвязи пуринового обмена и функции щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии у крыс и у больных подагрой людей.

Материал и методы исследования

Проведенные исследования отвечают принципам Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных об-

ществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), правилам Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой целью [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53p.] и полностью исключают ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью и всем этическим требованием, что подтверждено заключением комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО № 13 / 5-1 от 12 апреля 2021 г.

Экспериментальное исследование проведено на 3 группах беспородных крысах-самцах массой 150-180 г. В 1-ю группу включены 20 интактных крыс (контроль). У животных 2-й группы (20 особей) моделировали нарушения пуринового обмена по методике Николенко Ю.И. [5]. Однократно в корень хвоста (в две точки) вводили полный адъювант Фрейнда, состоящий из БЦЖ (0,5 мг на 100 г массы животного), ланолина и вазелинового масла в соотношении 1:2, которые смешивали с раствором селезеночной ДНК крупного рогатого скота (1 мг на 100 г массы животного). Общий объем вводимого в условиях эфирного наркоза адъюванта составил 0,6 мл на одно животное (по 0,3 мл в каждое место введения).

Для кормления животных использовали аутолизат, который получали из пекарских дрожжей путем инкубации их на протяжении 2 суток при 60^0 С с дальнейшей стерилизацией при 1-1,3 атм., 120-123^0 С в течение 30 минут. В аутолизат добавляли 0,3 мг молибдата аммония (стимулятор ксантиноксидазы) и 100 мг инозина (предшественник мочевой кислоты) на одно животное в сутки. На такой диете крыс содержали в течение 4 недель, после чего их декапитировали в условиях эфирного наркоза.

У животных 3-й группы также индуцировали развитие заболевания, а с 5-й недели от начала эксперимента начинали лечение аллопуринолом в суточной дозе 200 мг, который перетирали до состояния порошка, растворяли в воде и в виде суспензии давали животным. Продолжительность лечения составила 4 недели, после чего животных декапитировали в условиях эфирного наркоза и производили одномоментный забор крови для определения мочевой кислоты и тиреоидных гормонов. Состояние пуринового обмена у крыс оценивали по уровню мочевой кислоты (МК) крови. Исследование трийодтиронина (T_3) и T_4 проводили радиоиммунным методом.

Под наблюдением находились 47 мужчин первичной подагрой без сопутствующей патологии и предшествующего недельного приема лекарственных препаратов, которые могли бы оказывать влияние на функциональное состояние щитовидной железы. В качестве базисной терапии использовали аллопуринол в дозе 300-500 мг/сутки, дозу которого изменяли в зависимости от уровня урикемии. Из исследования были исключены пациенты, страдающие подагрической нефропатией и почечной недостаточностью для устранения вероятности получения недостоверных результатов, связанных с нарушением ренального метаболизма гормонов.

Средний возраст пациентов составил 46,3±1,60 лет, а длительность заболевания 12,6±1,39 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых мужчин аналогичного возраста. Больные были распределены в зависимости от тяжести течения подагры на: лёгкую 1(2,2%), средней тяжести 24(51,0%) и тяжёлую 22(46,8%). По форме артрита классифицировали хронический 37(78,7%) и интермиттирующий 10(21,3%). Периферические тофусы выявлены у 19(40,4%) больных.

Состояние пуринового обмена у людей оценивали по уровню МК и оксипуринола (ОП) крови. Исследование тироидных гормонов проводили радиоиммунным методом. Показатели пуринового обмена, функции гипофиза и щитовидной железы исследовали до лечения и спустя 3 месяца от начала терапии.

Статистическую обработку материала проводили при помощи компьютерной программы для статистической обработки «Statistica 5.1» с подсчетом критерия t. Статистически значимые различия показателей считали при значении $p<0,05$.

Полученные результаты и их обусждение

Значительное превышение концентрации МК у крыс 2-й группы в сравнении с контролем свидетельствует о развитии гиперурикемии. При исследовании T_3 статистически достоверных изменений в группах экспериментальных и интактных животных выявлено не было (табл. 1). Напротив, концентрация T_4 в сыворотке крови уменьшалась во 2-й группе, что обратно корелировало с уровнем МК. При этом лечение аллопуринолом способствовало статистически достоверному увеличению T_4 в 3-й группе животных.

В крови больных людей установлено достоверное повышение уровня МК и ОП, концентрация которых снижалась до нормальных значений на фоне гипоурикемической терапии (табл. 2).

Таблица 1

Содержание мочевой кислоты и тиреоидных гормонов в крови животных (M±m)

Группы животных	Число особей	T_3 (нмоль/л)	T_4 (нмоль/л)	МК крови (ммоль/л)
1-я	20	0,67±0,010	46,97±2,760	0,10±0,011
2-я	20	0,55±0,051	36,45±4,910*)	0,62±0,020*)
3-я	10	0,58±0,122	39,80±5,120*)**)	0,27±0,014

Примечание: *) различия между аналогичными показателями с 1-й группой статистически достоверны при p<0,05; **) различия между аналогичными показателями у животных 2-й и 3-й групп статистически достоверны при p<0,05.

Таблица 2

Показатели пуринового обмена до и после лечения у больных и здоровых людей (M±m)

Показатели пуринового обмена	Больные		Здоровые
	до лечения	после лечения	
МК крови (ммоль/л)	0,45±0,020*)	0,25±0,015**)	0,27±0,020
ОП крови (мкмоль/л)	89,5±10,62*)	63,6±12,30*)	20,4±4,79

Примечание: *) различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны при p<0,05; **) различия между показателями до и после лечения статистически достоверны при p<0,05.

При исходном определении уровня гормонов у больных оказалось, что содержание T_3 и T_4 снижено в сравнении со здоровыми. Проводимое лечение способствовало увеличению уровня T_3 до нормы, тогда как уровень T_4 и ТТГ оставались неизменными (таблица 3).

Таблица 3

Содержание тиреоидных гормонов в крови у больных и здоровых людей (M±m)

Тиреоидные гормоны	Больные		Здоровые
	до лечения	после лечения	
T_3 (нмоль/л)	1,13±0,116**)	1,35±0,197*)	1,45±0,053
T_4 (нмоль/л)	96,14±6,870**)	104,29±15,054	148,35±11,242
ТТГ (мЕд/л)	1,9±0,127	1,8±0,105	2,05±0,115

Примечание: *) различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны при p<0,05; **) различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны при p<0,05.

В литературе представлены случаи развития подагры у больных с субклиническим и клиническим гипотиреозом [2], однако до сих пор остается не выясненным механизм взаимосвязи этих патологических процессов.

В подавляющем числе случаев формирование гипотиреоза при подагре рассматривают с позиции хронического аутоимунного тиреоидита [4]. С другой стороны, считается, что наиболее частой причиной развития субклинического первичного гипотиреоза является токсическое влияние солей свинца и химическое загрязнение окружающей среды выхлопными газами автомобилей, которые оказывают блокирующее воздействие на процессы выделения ТТГ гипофизом [6]. При контакте со свинцом развитие гиперурикемии рассматривается в качестве раннего признака свинцовой нефропатии. Солям свинца отводится роль индуктора нарушений пуринового обмена, особенно в связи с интенсивным ростом заболеваемости подагрой и «бессимптомной» гиперурикемии в индустриально развитых странах [7].

Основными биологическими регуляторами транспортных процессов петли Генле помимо инсулина, паратиреоидных гормонов, являются тиреоидные гормоны, участвующие в регуляции реабсорбции моноурата натрия в проксимальных канальцах, оказывающие влияние на уровень мочевой кислоты (МК) в организме. Следовательно, снижение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови может гипотетически изменять реабсорбцию МК в проксимальных канальцах, приводить к избыточному накоплению ее в крови с возникновением клинических симптомов подагры.

Известно, что синтез тиреоидных гормонов регулируется ТТГ, а секреция последнего, в свою очередь, зависит от выработки тирелиберина в преоптической области гипоталамуса [8], поэтому в качестве одного из возможных механизмов сниженной функции щитовидной железы следует рассматривать подавление секреции тирелиберина в ядрах гипоталамуса за счет гиперпродукции МК [4]. В настоящее время подтверждено существование AI рецепторов аденозина в аденогипофизе, которые играют роль в регуляции секреции адренокортикотропного и ТТГ [2], посредством которых можно пояснить развитие дисбаланса в функционировании системы гипофиз-щитовидная железа при подагре, зависящей от состояния пуринового обмена. Нельзя недооценивать и роль МК в образовании иодтираминов - предшественников T_3 и T_4, патологическое изменение синтеза которых лежит в основе развития пер-

вичного гипотиреоза [6]. Вместе с тем, хорошо известна способность саллицилатов и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов, применяющихся в лечении подагры снижать, и даже блокировать связь гормонов щитовидной железы с транспортными протеинами, что приводит к относительному изменению уровня гормонов в сыворотке крови и может приводить к развитию вторичного, медикаментозно индуцированного гипотиреоза [7].

Вместе с тем, полученные экспериментальные и клинические данные имеют различия. Так, у экспериментальных животных мы не получили изменений уровня T_3, тогда, как у людей, наблюдался статистически достоверный рост этого показателя. Наоборот, если уровень T_4 у крыс достоверно увеличивался, то у людей статистической разницы до и после лечения получено не было. Различия результатов, возможно, обусловлены и особенностями физиологической тиреоидной регуляции у лабораторных животных, что отличает их от человека, затрудняя трактовку данных, результаты которых не могут быть полностью сопоставимыми между собой.

Выполненная работа не прояснила механизмы развития дисфункции щитовидной железы при подагре, поскольку для этого требуются более глубокие биохимические, радиоизотопные, иммунологические исследования, однако полученные результаты дали возможность предположить «вторичность» гормональных нарушений при подагре, зависящие от состояния пуринового обмена. В качестве дополнительного аргумента в пользу данной гипотезы можно привести факт, свидетельствующий об улучшении функционального состояния щитовидной железы в ответ на адекватную уриконормализующую терапию аллопуринолом.

Выводы

Таким образом, установлены признаки дисфункции щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии и при подагре у человека. Результаты свидетельствуют о вторичности дисгормональных нарушений, которые зависят от состояния пуринового обмена. Применение аллопуринола способствует восстановлению функции щитовидной железы, а обратимость тироидного обмена может указывать на угнетение тироидного синтеза.

Литература

1. *Ахмедов С. А. [и др.] Гипотиреоз в практике терапевта. Терапевт. 2017; 12: 29–33.*

2. *Губанова Г. В., Беляева Ю. Н., Шеметова Г. Н. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проб. Земский врач. 2015; 3 (27): 12–15.*

3. *Долгих Ю. А., Вербовой А. Ф., Шаронова Л. А. Субклинический гипотиреоз. Клиническая медицина. 2017; 95 (2): 118–122.*

4. *Гончарова Е. С., Пестун Е. М., Пояркова А. И. [и др.] Мочевая кислота, подагра и аутоимунный тиреоидит: От Е. С. Лондона - до наших дней. Clinical pathophysiology. 2018; 4: 56-67.*

5. *Николенко Ю.И. Фагоцитарная функция нейтрофилов и перитонеальных макрофагов при гиперурикемии в эксперименте. Иммунология. 1990; 5: 74-75.*

6. *Cooper D. S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012; 379(9821): 1142-1154.*

7. *Esfandiari N. H., Papaleontiou M. Biochemical testing in thyroid disorders. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2017; 46 (3): 631–648.*

8. *Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? Post Reprod. Health. 2017; 23 (2): 55–62.*

Резюме

Мухин И.В., Поважная Е.С., Присяжнюк М.В., Паламарчук Ю.С. *Механизмы взаимосвязи тироидной дисфункции с пуриновым обменом.*

Цель работы заключалась в изучении взаимосвязи пуринового обмена и функции щитовидной железы в эксперименте и при подагре у человека. Обследовано 47 мужчин, страдающих подагрой и 50 экспериментальных животных. Изучено содержание тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, мочевой кислоты и оксипуринола. Обнаружены изменения функции щитовидной железы при экспериментальной гиперурикемии и при подагре у человека, свидетельствующие о развитии вторичного гипотиреоза, зависящего от состояния пуринового обмена. Применение аллопуринола способствует восстановлению функции щитовидной железы.

Ключевые слова: подагра, функция щитовидной железы, экспериментальная гиперурикемия, гипотиреоз.

Summary

Mukhin I.V., Povazjnaya E.S., Prisyazhnyuk M.V., Palamarchuk Yu.S. *Mechanisms of interconnection of thyroid dysfunction with purine exchange.*

The purpose of activity consists of probe of interrelation of purine metabolism and function of thyroid gland in experiment and at gout for the human. Examination 47 gout men and 50 experimental animals. The studied content of thyritropic hormone, triiodothyronine, thyroxin, uric acid and oxipurinol. Variation of function of thyroid gland are found at experimental hyperuricemia and at gout in the human, indicative of development of the secondary hypothyroidism dependent on condition of purine metabolism. The application of allopyrinol promotes recovery of function of thyroid gland.

Key words: gout, function of thyroid gland, experimental hyperuricemia, hypothyroidism.

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

УДК 616-008.63:616.127: 616.379-008.64

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А.В. Приколота, В.А. Багрий, Н.О. Вашакидзе
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение

Проблема сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2 типа имеет высокую общемедицинскую и социальную значимость, привлекает к себе растущее внимание мирового врачебного сообщества [1,2]. Она столь актуальна, что несмотря на существование и регулярное обновление раздельных Рекомендаций по каждому из этих состояний [3,4], в 2020 г экспертами American Heart Association опубликован особый документ (научное обоснование – scientific statement), определяющий принципы лечения больных со стабильной ИБС и СД2 [5]. Теснейшая патофизиологическая взаимосвязь ИБС и диабета позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при СД2 [6,7]. В течение последних лет во взглядах на лечебную тактику у больных обсуждаемой категории произошли серьезные изменения, предложены дополнительные перспективные режимы применения антитромботических и гиполипидемических препаратов, появились сахароснижающие средства с убедительными кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами, оптимизированы принципы выбора реваскуляризационных лечебных подходов [2,5,6]. В то же время, реальное состояние оказания помощи больным с ИБС и диабетом во многих случаях не соответствует современным требованиям. Так, по данным последнего реестра EUROASPIRE V, значительная доля таких лиц не получает необходимых кардиопротекторных препаратов, а частота достижения целевых цифр артериального давления АД, холестерина и гликозилированного гемоглобина «далека от желаемой» [8]. Важно также, что остается недостаточно решенной и проблема лечения синдрома стабильной стенокардии у таких больных. Так, известно,

что несмотря на использование полноценной кардио- и вазопротекторной терапии, а также своевременное выполнение процедур коронарной реваскуляризации, синдром стабильной стенокардии присутствует не менее чем у 25% лиц с хронической ИБС [3,9,10]. Показано, что более 60% больных со стабильной стенокардией требуют применения более чем одного антиангинального препарата [11,12]. 5-15% лиц со стабильной стенокардией могут демонстрировать рефрактерность к применению комбинации из всех трех основных классов антиангинальных средств (β-АБ, блокатор кальциевых каналов и нитрат продленного действия) и при этом не подходят для коронарной реваскуляризации [9,13]. Таким образом, оптимизация лечения больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа, в том числе улучшение подходов к выбору антиангинального лечения представляет высокую важность.

Патофизиологические особенности эндотелиальных клеток. Эндотелий сосудов критически важен для регуляции сосудистого гомеостаза. Он представляет собой метаболически активную структуру, секретирующую многообразные вазоактивные молекулы. Эндотелий также активно участвует в передаче сигналов различных циркулирующих в крови субстанций, которые влияют на состояние сосудистой стенки [14]. В норме паракринные и аутокринные функции эндотелиальных клеток обеспечивают сбалансированный синтез многочисленных факторов, влияющих на тонус и проницаемость сосудов, миграцию лейкоцитов, процессы адгезии клеток сосудистой стенки, ангиогенеза и воспаления, регулирующих пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов [15]. Среди образуемых эндотелиальными клетками вазодилататорных субстанций наиболее известны оксид азота (NO), простагландин I2, образуемый эндотелием гиперболизирующий фактор (EDHF); вазоконстрикторных – ангиотензин II, эндотелин 1, тромбоксан А2, реактивные кислородные радикалы, простагландин Н2. Антикоагулянтные факторы, образуемые эндотелием, включают антитромбин II, тромбомодулин, простагландин I2, гепарансульфат-протеогликаны, ингибитор тканевого фактора (t-pa); прокоагулянтные факторы включают фактор Виллебранда, тканевой фактор (TF), фактор, активирующий тромбоциты (PAF), тромбоксан А2, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) [15]. К продуцируемым эндотелием провоспалительным ме-

диаторам относят лейкотриены, хемоаттрактанты (CCL2, CCL3, CCL5), молекулы клеточной адгезии (селектины, интегрины), некоторые интерлейкины (IL-6) [16]. Эндотелий образует также ряд ангиогенных факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF, включая VEGFA и VEGFB), образуемый тромбоцитами фактор роста (PDGF), рост-трансформирующий фактор-β (TGF-β), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF) [17]. Такие вещества, как оксид азота, тромбоксан А2, активные кислородные радикалы и простагландин Н2, наряду с упоминавшимися выше функциями, также стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток [18].

Эндотелиальная дисфункция у лиц с ИБС при СД 2 типа. Дисфункции эндотелия отводится центральное место в развитии и прогрессировании различных поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе у лиц с сопутствующим СД 2 типа [19]. Она играет важную роль и в формировании ангинального синдрома у лиц с комбинацией хронической ИБС и диабета [20]. Дисфункция эндотелия присуща как процессам, лежащим в основе хронической ИБС, так и тем, которые сопровождают диабет; многие исследователи рассматривают дисфункцию эндотелия как многогранный и сходный процесс, во многом определяющий патофизиологическое единство этих состояний. Дисфункция эндотелия играет определяющую роль в становлении и нарастании атеросклеротических сосудистых поражений, в формировании преобладания вазоконстрикторных влияний над вазодилататорными, провоспалительных процессов в сосудистой стенке над противовоспалительными, прокоагулянтных – над антикоагулянтными, рост-стимулирующих – над антипролиферативными [17-20]. В совокупности все эти механизмы способствуют развитию структурно-функционального переустройства стенки сосудов (ее ремоделированию), с гипертрофией интимы-медии, процессами атеросклеротической трансформации, повышением вероятности внутрисосудистого тромбозирования, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Процессы, лежащие в основе развития дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудистой стенки у больных с хронической ИБС и с СД 2 типа имеют много общих характеристик и весьма многообразны. Они представляют собой комплекс взаимодействия различных кле-

ток, биологических каскадных систем и внутриклеточных мессенджеров, реализуются как в самих структурах эндотелия и других слоев стенки сосудов, так и на границе кровь-эндотелий [19,20].

В ходе развития атеросклероза холестерин липопротеидов низкой плотности транспортируется через интиму артериального сосуда, в структурах его стенки частично окисляется при участии свободных кислородных радикалов, преобразуясь в окисленные частицы холестерина липопротеидов низкой плотности. Контактируя с этими частицами и свободными кислородными радикалами, моноциты / макрофаги увеличивают секрецию таких молекул адгезии, как протеин, усиливающий адгезию сосудистых клеток – 1 (VCAM-1), протеин, стимулирующий хемотаксис моноцитов – 1 (MCP-1), молекулы межклеточной адгезии – 1 (ICAM-1), Е-селектин (E-selectin), что в свою очередь усиливает проникновение моноцитов в сосудистую стенку [21]. Окисленные частицы холестерина липопротеидов низкой плотности стимулирует трансформацию моноцитов в макрофаги. М1-макрофаги (относящиеся к про-воспалительной популяции макрофагов) продуцируют провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (TNFα), интерлейкины 6 и 1β, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор Виллебранда и другие. М2-макрофаги (обладающие противо-воспалительными эффектами) захватывают липидные частицы посредством фагоцитоза и подавляют образование Крюппель-подобного фактора 2 (KLF-2 – цинк-содержащего транскрипционного фактора, участвующего в регуляции роста и дифференцировки клеток). Это приводит к подавлению эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), снижению образования мощного эндогенного вазодилататора NO и уменьшению возможностей вазодилатации. Повышается и образование вазоконстрикторных субстанций, таких как эндотелины [21,22]. В коронарных артериях преобладание вазоконстрикторных влияний над вазодилататорными ассоциируется с повышением риска развития ангинальных проявлений, включая вазоспастическую и микроваскулярную стенокардию (обозначаемую также как коронарный синдром Х). При высоких концентрациях свободных кислородных радикалов и окисленных частиц холестерина липопротеидов низкой плотности М2-макрофаги трансформируются в богатые липидами пенистые клетки, которые могут подвергаться апоптозу с

последующим высвобождением своего липидного содержимого в ядре липидной бляшки. Стабильные атеросклеротические бляшки характеризуются наличием плотной фиброзной «покрышки», снижающей риск механического повреждения (разрыва, трещины, изъязвления) бляшки. С прогрессированием атеросклеротического процесса в структуре бляшки формируются значительные участки некроза, эндотелиальные клетки подвергаются апоптозу, а активация матриксных металлопротеиназ приводит к протеолизу фиброзной «покрышки», активации провоспалительных реакций. Результатом этих процессов является разрыв бляшки, формирование тромба и кровоизлияния в участки некроза, находящиеся в бляшке. При достаточной выраженности интракоронарного тромбозирования формируется клиническая ситуация, называемая острым коронарным синдромом. В части случаев, обычно при относительно небольшом размере тромба, развития острого коронарного синдрома не происходит, а некротические и воспалительные процессы в бляшке приводят к ее фиброзированию и увеличению размера, что рассматривается как ведущий фактор прогрессии хронической окклюзии коронарного просвета [20-22].

Дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением оксидативного стресса и хроническим воспалением, считается одним из важных компонентов развития СД 2 типа и связанных с ним сосудистых поражений. В развитии дисфункции эндотелия при диабете и нередко сопутствующем ему ожирении существенную роль отводят повышенной инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперинсулинемии, нарушениям ренин-ангиотензин-альдостероновой, калликреин-кининовой и других систем, с формированием дефектов продукции оксида азота, провоспалительных и протромботических влияний, повышением уровней свободных жирных кислот [17,19].

Дизрегуляция функции эндотелия при диабете ассоциирована с повышением биодоступности тетрагидробиоптерина, уменьшением активности эндотелиальной NO-синтазы, увеличением активности аргиназы и уровней асимметричного диметиларгинина, активацией процессов гликирования и экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE), активацией нуклеарного фактора кВ (NFкB), подавлением Круппель-подобного фактора. Для диабета и ожирения типичны также изменения периваскулярной жировой ткани, способствующие поддержанию хрони-

ческого субклинического вялотекущего воспаления со снижением продукции адипонектина [19,23].

Показана отчетливая связь степени выраженности этого хронического воспалительного процесса с инсулинорезистентностью, а также с наличием и степенью выраженности декомпенсации СД 2 типа. Такие воспалительные маркеры, как С-реактивный белок, интерлейкин IL-6, фактор некроза опухоли-α, остеопонтин, фракталкин и другие, демонстрируют явственную прямую, а противовоспалительный фактор адипонектин – отчетливую обратную связь с инсулинорезистентностью и гипергликемией. С ними также показана связь и ряда иных суррогатных биомаркеров сердечно-сосудистого риска (галектин-3, как маркер тканевого фиброзирования и другие) [19,24].

Генез хронического воспалительного процесса при СД 2 типа обозначается различными авторами как плейотропный [24]. Он считается связанным практически со всеми часто присутствующими при диабете патофизиологическими особенностями. Нередко сочетающиеся с СД 2 типа артериальная гипертония и ИБС сами представляют собой состояния с хроническим субклиническим воспалением в стенке сосудов. Постоянное присутствие при диабете глюкотоксических и липотоксических влияний формирует провоспалительный фенотип макрофагов, мигрирующих в структуры сосудистой стенки и периваскулярную жировую ткань. Повышение секреции провоспалительных хемокинов и транскрипционных факторов дополнительно способствует привлечению к месту воспаления иммунных клеток, усилению депонирования липидов и формирования атеросклеротических бляшек, повышению реактивности стенки коронарных артерий и развитию в них вазоспастических реакций, реализующихся ангинальным синдромом [20-24].

Терапевтические стратегии, направленные на коррекцию эндотелиальной дисфункции. Коррекция нарушений функции эндотелия, хронического воспаления сосудистой стенки и ремоделирования сосудов является одной из привлекательных целей лечения лиц с хронической ИБС как в целом, так и при ее сочетании с СД 2 типа, в частности. Продемонстрированы благоприятные эффекты на эти процессы таких традиционно используемых немедикаментозных мер, как отказ от курения, снижение избыточной массы тела (на фоне рациональных диетических ограничений и дозированных физических нагрузок) [25-27]. Подтверждено позитивное влияние на функ-

цию эндотелия приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и сартанов [28]. Весомо и несомненно улучшение функции эндотелия на фоне приема статинов; возможности подобного воздействия других классов гиполипидемических средств требуют дополнительного изучения [29].

Среди противовоспалительных средств, потенциально воздействующих на хроническое субклиническое воспаление в стенке сосудов, обсуждается роль салицилатов, ингибиторов 5-липооксигеназы, антител против фактора некроза опухоли-α. Данные об использовании подобных средств неоднозначны. Так, в недавнем крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) (CIRT, 4786 постинфарктных больных, у 34% из них СД 2 типа, наблюдение 4 года) иммуносупрессивный препарат метотрексат, добавляемый к оптимальной медикаментозной терапии, не показал улучшения сердечно-сосудистого прогноза в сравнении с плацебо [30]. В то же время, в другом столь же современном РКИ (CANTOS, 10061 постинфарктный больной, у 40% из них СД 2 типа, наблюдение 4 года) другой противовоспалительный препарат – блокатор интерлейкина IL-1β канакинумаб существенно уменьшил риск сердечно-сосудистых осложнений, этот эффект не зависел от наличия диабета и уровней липидов крови [31].

Имеющиеся данные о влиянии традиционно используемых классов антиангинальных средств на функцию эндотелия довольно противоречивы. Известно о благоприятных эффектах на эндотелий-зависимую вазодилатацию (оцениваемую в тестах с реактивной гиперемией), а также на уровни вазодилататорных субстанций дигидропиридиновых и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов [32]. Возможно, что подобные эффекты имеются и у некоторых представителей класса β-адренергических блокаторов, а именно у тех, которые обладают самостоятельной вазодилатирующей активностью (небиволол, карведилол, но эти данные немногочисленны и требуют подтверждения) [33,34]. С другой стороны, нитраты пролонгированного действия (по механизму действия являющиеся донорами оксида азота), особенно при несоблюдении адекватного по продолжительности нитрато-свободного промежутка, способны ухудшать функцию эндотелия [35]. Ограничены и неоднозначны данные о влиянии на функцию эндотелия таких антиангинальных препаратов, как триметазидин, ранолазин, мельдоний [36].

Среди сахароснижающих средств благоприятные эффекты на эндотелий сосудов показаны для представителей классов агонистов рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 и тиазолидиндионов [5,37,38].

Благодарности: Авторы выражают благодарность д.м.н., проф. Багрию А.Э. за помощь при подготовке статьи.

Литература

1. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association [published online ahead of print, 2022 Jan 10]. Circulation. 2022;CIR0000000000001040. doi:10.1161/CIR.0000000000001040.

2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Dec 1;41(45):4317]. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4242]. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

4. Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment of Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. Ann Intern Med. 2020;173(10):813-821. doi:10.7326/M20-2470.

5. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;141(19):e779-e806. doi:10.1161/CIR.0000000000000766.

6. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:2. Published 2018 Jan 17. doi:10.3389/fendo.2018.00002.

7. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. Front Med (Lausanne). 2021;8:695792. Published 2021 Jun 30. doi:10.3389/fmed.2021.695792.

8. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(4):370-379. doi:10.1177/2047487320908698.

9. Grodzinsky A, Kosiborod M, Tang F, et al. Residual Angina After Elective Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Diabetes

Mellitus. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(9):e003553. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003553.

10. Xu T, Li Y, Zhao LD, et al. Predictors of recurrent angina in patients with no need for secondary revascularization. World J Emerg Med. 2021;12(1):42-47. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.01.007.

11. Rousan TA, Thadani U. Stable Angina Medical Therapy Management Guidelines: A Critical Review of Guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. Eur Cardiol. 2019;14(1):18-22. doi:10.15420/ecr.2018.26.1

12. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, et al. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol. 1995;25(6):1286-1292. doi:10.1016/0735-1097(95)00009-S.

13. Disney L, Ramaiah C, Ramaiah M, et al. Left Main Coronary Artery Disease in Diabetics: Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting?. Int J Angiol. 2021;30(3):194-201. Published 2021 Aug 31. doi:10.1055/s-0041-1730446.

14. Sturtzel C. Endothelial Cells. Adv Exp Med Biol. 2017;1003:71-91. doi:10.1007/978-3-319-57613-8_4.

15. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, et al. Endothelial Cell Metabolism. Physiol Rev. 2018;98(1):3-58. doi:10.1152/physrev.00001.2017.

16. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. Biomedicines. 2021;9(7):781. Published 2021 Jul 6. doi:10.3390/biomedicines9070781.

17. Nardi GM, Ferrara E, Converti I, et al. Does Diabetes Induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Periodontal Tissues? A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):2765. Published 2020 Apr 16. doi:10.3390/ijerph17082765.

18. Li M, Qian M, Kyler K, et al. Endothelial-Vascular Smooth Muscle Cells Interactions in Atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2018;5:151. Published 2018 Oct 23. doi:10.3389/fcvm.2018.00151.

19. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. J Diabetes. 2017;9(5):434-449. doi:10.1111/1753-0407.12521.

20. Chen S, Shen Y, Liu YH, et al. Impact of glycemic control on the association of endothelial dysfunction and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):64. Published 2021 Mar 13. doi:10.1186/s12933-021-01257-y.

21. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. Int J Mol Sci. 2021;22(8):3850. Published 2021 Apr 8. doi:10.3390/ijms22083850.

22. Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. Pharmacol Rev. 2021;73(3):924-967. doi:10.1124/pharmrev.120.000096.

23. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. Mol Med. 2018;24(1):59. Published 2018 Nov 23. doi:10.1186/s10020-018-0060-3.

24. Sena CM, Carrilho F, Seiça RM. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes: Targeting Inflammation. In (Ed.), Endothelial Dysfunction - Old Concepts and New Challenges. IntechOpen. 2018: n. pag. doi: 10.5772/intechopen.76994.

25. Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. Curr Vasc Pharmacol. 2020; 18(1):1-11. doi:10.2174/1573403X14666180913120015

26. Yubero-Serrano EM, Fernandez-Gandara C, Garcia-Rios A, et al. Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. PLoS Med. 2020;17(9):e1003282. Published 2020 Sep 9. doi:10.1371/journal.pmed.1003282.

27. Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, et al. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial Exercise, endothelium and blood pressure [published correction appears in Sci Rep. 2020 Jun 24;10(1):10564]. Sci Rep. 2020;10(1):7628. Published 2020 May 6. doi:10.1038/s41598-020-64365-x.

28. Staniszewska-Slezak E, Wiercigroch E, Fedorowicz A, et al. A possible Fourier transform infrared-based plasma fingerprint of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced reversal of endothelial dysfunction in diabetic mice. J Biophotonics. 2018;11(2):10.1002/jbio.201700044. doi:10.1002/jbio.201700044.

29. Li X, Xiao H, Lin C, et al. Synergistic effects of liposomes encapsulating atorvastatin calcium and curcumin and targeting dysfunctional endothelial cells in reducing atherosclerosis. Int J Nanomedicine. 2019;14:649-665. Published 2019 Jan 15. doi:10.2147/IJN.S189819.

30. Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A., et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med. 2019;380(8):752-762. doi:10.1056/NEJMoa1809798.

31. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2018;71(21):2392-2401. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.002.

32. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Endothelial Function Is Impaired in Patients Receiving Antihypertensive Drug Treatment Regardless of Blood Pressure Level: FMD-J Study (Flow-Mediated Dilation Japan). Hypertension. 2017;70(4):790-797. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09612.

33. Peller M, Ozierański K, Balsam P, et al. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiol J. 2015;22(6):708-716. doi:10.5603/CJ.a2015.0042.

34. Yan L, Dong YF, Qing TL, et al. Metoprolol rescues endothelial progenitor cell dysfunction in diabetes. PeerJ. 2020;8:e9306. Published 2020 Jul 7. doi:10.7717/peerj.9306.

35. Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. Eur Cardiol. 2018;13(1):23-28. doi:10.15420/ecr.2018.9.2.

36. Rehberger-Likozar A, Šebeštjen M. Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease. Coron Artery Dis. 2015;26(8):651-656. doi:10.1097/MCA.0000000000000272.

37. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Abdalla MA, et al. The Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptydilpeptidase-4 Inhibitors on Blood Pressure and Cardiovascular Complications in Diabetes. J Diabetes Res. 2021;2021:6518221. Published 2021 Jun 30. doi:10.1155/2021/6518221.

38. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8786. Published 2021 Aug 16. doi:10.3390/ijms22168786.

Резюме

Приколота А.В., Багрий В.А., Вашакидзе Н.О. *Дисфункция эндотелия у лиц с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.*

Сочетание сахарного диабета 2 типа и хронической ишемической болезни сердца ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Множество патофизиологических процессов, лежащих в основе этих коморбидных состояний, связано с эндотелиальной дисфункцией. Эндотелий выполняет широкий спектр функций, таких как регуляция сосудистого тонуса, контроль гемостаза и тромбообразования, клеточная адгезия, пролиферация гладкомышечных клеток и сосудистое воспаление. Развитие эндотелиальной дисфункции обусловлено сложным патофизиологическим процессом, в основе которого лежит разобщение эндотелиальной синтазы оксида азота и активация эндотелия вследствие стимуляции различными медиаторами воспаления. В статье подробно описано формирование атеросклеротических поражений сосудов за счет преобладания сосудосуживающих и прокоагулянтных влияний, провоспалительных и пролиферативных процессов в структурах эндотелия и других слоев, а также на границе кровь-эндотелий. Освещается комплекс взаимодействия различных клеток, биологических каскадных систем и внутриклеточных мессенджеров, лежащий в основе развития эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки. Описаны маркеры инсулинорезистентности, гипергликемии и воспаления, сопровождающие нарушение нормального функционирования эндотелиоцитов. В контексте этого описательного

обзора представлены механизмы, участвующие в развитии эндотелиальной дисфункции, и потенциальные клинические последствия при хронической ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа. В этой статье также представлены некоторые терапевтические стратегии для предотвращения и коррекции диабетической эндотелиальной дисфункции, включая применение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, гиполипидемических, антиангинальных, противовоспалительных и сахароснижающих средств, немедикаментозные подходы.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, хроническая ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, коморбидность, терапевтические подходы.

Summary

Prikolota A.V., Bagry V.A., Vashakidze N.O. *Endothelial dysfunction in chronic ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus.*

Diabetes mellitus is common in patients with stable coronary artery disease, and associated with a poor prognosis. Most of the physiopathologycal processes in these comorbid conditions are linked with endothelial dysfunction which has been proven to be a precursor of adverse cardiovascular outcomes. The endothelium is a source of different functions such as vascular tone regulation, hemostasis and thrombosis control, cellular adhesion, proliferation of smooth muscle cells, and vascular inflammation. Endothelial dysfunction is caused by complex physiopathologycal process based on endothelial nitric oxide synthase uncoupling and endothelial activation following stimulation from various inflammatory mediators. This article describes in detail the formation of atherosclerotic vascular lesions due to the predominance of vasoconstrictor and procoagulant influences, pro-inflammatory and proliferative processes in the structures of the endothelium and other layers, and at the blood-endothelium border. The complex of interaction of various cells, biological cascade systems and intracellular messengers, which underlies the development of endothelial dysfunction and remodeling of the vascular wall, is highlighted. In the context of this narrative review, we present the mechanisms involved in the development of endothelial dysfunction and the potential clinical implications in chronic ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. This article also provides some therapeutic strategies for preventing and restoring diabetic endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, stable coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, comorbidity, therapeutic approaches.

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

УДК 616.233-002-007.27+616.24-002.5+616.36-002

АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Ю.В. Сидоренко, Н.В. Балабаева
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям, которые обусловлены загрязнением окружающей среды, курением и повторными респираторными инфекциями [9]. В развитых странах непрерывно возрастает заболеваемость ХОБЛ, и по данным ВОЗ эта патология занимает третье место среди причин смерти населения, от которой в 2019 г. умерло 3,23 млн человек [2]. ХОБЛ – заболевание, которое можно предупредить и поддающееся лечению. Оно характеризуется не полностью обратным ограничением проходимости дыхательных путей. Ограничение проходимости дыхательных путей обычно прогрессирует и ассоциируется с необычным воспалительным ответом легких на вредные частицы или газы, главным образом, в связи с курением [5,9].

Наряду с поражением легких, ХОБЛ приводит к значительным внелегочным системным эффектам, сопутствующим заболеваниям, которые отягощают течение заболевания у отдельных больных [2,5,9]. В условиях ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу в мире [16] растет заболеваемость сочетанной патологией бронхолегочной системы специфического туберкулезного и неспецифического характера [15].

Сахарный диабет (СД) 2-го типа также представляет важную проблему, так как поражает около 7% населения земного шара, и в структуре больных СД на его долю приходится около 92%. Сочетание ХОБЛ и СД 2-го типа встречается, в среднем, в 16% случаев, как было показано в ряде исследований, и является патогенетически связанным. Однако, не все вопросы формирования патогенеза

сочетанного течения ХОБЛ и СД 2-го типа, а также различных осложнений являются детально изученными. Синтропия ХОБЛ и СД утяжеляет течение обоих заболеваний, изменяя клинику каждого из них, увеличивая объем терапии, изменяя подходы к ведению пациента.

При попадании в организм человека микроорганизмов происходит повышенное образование цитокинов, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и другие метаболические сдвиги, которые на этапе уничтожения возбудителя играют положительную роль, но при ХОБЛ (даже легкой степени) и туберкулезе угнетается активность антиоксидантных потенций крови, в частности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [4,11]. В связи с этим возникает неконтролируемая продукция свободных радикалов и активных форм кислорода, что приводит к глубоким нарушениям мембранной архитектоники и к повреждению здоровых тканей и распространению воспаления как в легких, так и других органах [10,12]. Исходя из этого, считаем целесообразным и перспективным изучить состояние ферментативного звена системы АОЗ у больных ХОБЛ, сочетанным с СД 2-го типа, на фоне туберкулеза легких (ТЛ) с целью разработки подходов для создания комплексной программы лечения и медицинской реабилитации пациентов с данной сочетанной патологией.

Целью работы было изучение активности ферментов системы АОЗ и соотношение прооксидантных и антиоксидантных свойств крови больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа, на фоне туберкулеза легких (ТЛ) в динамике общепринятого лечения.

Материалы и методы исследований

Под нашим наблюдением в условиях противотуберкулезного стационара находился 41 больной ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ. Возраст находившихся под наблюдением больных составлял от 20 до 59 лет, среди них было 29 (70,7%) мужчин и 12 (29,3%) женщин. Диагноз ХОБЛ и степень тяжести его течения выставлялся согласно [11] на основе анамнестических и рентгенологических данных и результатов спирографии. По данным комплексного клинико-микробиологического, рентгенологического и инструментального исследования у всех пациентов установлен диагноз впервые диагностированного туберкулеза легких (далее – ТЛ) и отнесен к I категории диспансерного наблюдения.

Пациенты получали в комплексе общепринятого лечения сочетанной патологии бронхолегочной системы и печени

бронходилятаторы - комбивент или беродуал по 2 ингалиционные дозы 3 раза в сутки в течение 2-3 месяцев.

У всех больных, находившихся под наблюдением, изучали активность ферментов АОЗ – супероксиддисмутазы (СОД) [6] и каталазы (КТ) [3], а также содержание конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) [1] спектрофотометрически. Вычисляли интегративный индекс Ф=СОДКТ/МДА, который отражает соотношение прооксидантных и антиоксидантных свойств крови [8]. Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли с помощью дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2013, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica [7].

Получены результаты и их обсуждение

При биохимическом исследовании крови до начала лечения у пациентов выявлено достоверное снижение антиоксидантных свойств крови, в частности угнетение активности ферментов системы АОЗ. Так, активность СОД у подавляющего большинства пациентов была ниже нормы в среднем в 2,08 раза и составляла 14,2±2,3 МЕ мг/Hb (P<0,001). При этом наблюдали разно-правленные сдвиги со стороны активности КТ. Действительно, у 8 (19,5 %) обследованных пациентов активность этого фермента была выше нормы, у 4 человек (9,8 %) концентрация КТ соответствовала границам нормы, но у подавляющего большинства больных, то есть у 29 человек (70,7 %) активност КТ была ниже нормы, поэтому обобщенный показатель активности КТ был ниже нормального значения в среднем в 1,6 раза (P<0,001). Одновременно в этот период обследования наблюдали повышенное содержание в крови конечного продукта ПОЛ – МДА, то есть его уровень был в среднем в 2,64 раза выше нормы (P<0,001). Исходя из полученных данных, закономерным было снижение интегрального показателя Ф в среднем в 8,8 раза по отношению к норме (P<0,001), что свидетельствовало о выраженном угнетении антиоксидантных свойств крови на фоне повышенной продукции свободных радикалов у больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа, на фоне ТЛ в период разгара коморбидного заболевания.

После завершения общепринятого лечения у больных коморбидной ХОБЛ отмечена определенная положительная динамика со стороны ферментативного звена системы АОЗ и содержания конечного продукта ПОЛ (МДА), но изученные показатели остава-

лись достоверно отличными по отношению к нормальным значениям. Активность СОД возросла относительно начального уровня в среднем в 1,4 раза, что все же было ниже нормы в 1,5 раза (P<0,05). В активность КТ подавляющего большинства пациентов также возросла по отношению к исходному значению в среднем в 1,3 раза, но оставалась ниже относительно нормы в 1,25 раза (P<0,05). Что касается содержания МДА у обследованных больных, то оно снизилось относительно начального уровня в среднем в 2,9 раза и составляло после завершения лечения 5,8±0,28 мкмоль/л, что было в среднем в 1,76 раза выше нормы (P<0,01).

Таблица

Активность ферментов системи антиоксидантной защиты и показатели липопероксидации у обследованных больных в динамике общепринятого лечения (M±m)

Показатели	Норма	До начала лечения	После завершения лечения
СОД (МО/мгHb)	29,5±1,8	14,2±1,3***	19,3±1,5*
КТ (МО/мгHb)	392±11	245±10,3***	314±10,5*
МДА (мкмоль/л)	3,3±0,2	8,7±0,22***	5,8±0,28**
Ф	3504±24	399,9±17***	1223±21**

Примечание: достоверность различия с показателем нормы * - при P<

В результате положительных изменений со стороны изученных биохимических показателей, интегральный коэффициент Ф также повысился по отношению к исходному значению в среднем в 3,1 раза, но это оставался ниже нормы в 2,9 раза (P<0,01). Таким образом, после завершения общепринятого лечения у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы и СД 2-го типа сохранялись патологические сдвиги со стороны взаимоотношения прооксидантных и антиоксидантных свойств крови, в частности активность ферментов системы АОЗ не восстановилась и оставалось на высоком уровне содержание продуктов липопероксидации.

Итак, общепринятая терапия ХОБЛ, сочетанного с СД 2-го типа на фоне ТЛ, оказывает определенный положительный эффект на антиоксидантные свойства крови, но полноценного эффекта по повышению активности ферментов системы АОЗ не оказывает, т.е. изученные биохимические показатели остаются достоверно больше соответствующих нормальных значений. Полученные данные

свидетельствуют о необходимости особого подхода к разработке комплексной многоступенчатой программы лечения больных с этой коморбидной патологией, с включением препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами.

Выводы

1. У больных ХОБЛ, сочетанным с СД 2-го типа, на фоне ТЛ до начала лечения отмечалось снижение антиоксидантных свойств крови. Так, активность фермента системы АОЗ – СОД была ниже нормы в среднем в 2,08 раза, КТ – в 1,6 раза, а концентрация конечного продукта ПОЛ – МДА, наоборот, была выше нормы в 2,64 раза. В результате этого интегральный показатель Ф был ниже в среднем в 8,8 раза по отношению к норме.

2. Под влиянием общепринятой терапии у пациентов с коморбидной патологией отмечена определенная положительная динамика со стороны ферментативного звена системы АОЗ и содержания конечного продукта ПОЛ (МДА), но изученные показатели были достоверно отличными относительно нормальных значений, т.е. оставались патологические сдвиги со стороны взаимоотношения прооксидантных и антиоксидантных свойств крови.

3. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным и перспективным изучить возможную эффективность применения у больных ХОБЛ, сочетанным с СД 2-го типа на фоне ТЛ, препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами.

Литература

1. *Андреев Л.И., Кожемякин Л.А. Методика определения малонового диальдегида. Лабораторное дело. 1988; 11:41–43.*
2. *Гашинова К. Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ. Український пульмонологічний журнал,2013; 2: 41-45.*
3. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988; 1: 16-18.*
4. *Крахмалова О. О., Во Л. Системне запалення як фактор розвитку позалегеневих ускладнень ХОЗЛ. Укр. терапевт. ж. 2011; 2:79-83.*
5. *Островський, М. М., Герич, П. Р. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ. Український пульмонологічний журнал. 2011; 2: 14-16.*
6. *Поберезкина Н.Б,. Осинская Л.Ф. Биологическая роль супероксиддисмутазы. Укр. биохимический журнал. 1989; 61 (2): 14 – 27.*
7. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: Гэотар Медицина, 2000. с.160.*

8. *Чевари С., Андял Т., Штренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение. Лабораторное дело. 1991; 10:9-13.*

9. *Rabe, K. F., Wedzicha, J. A., & Wouters, E. F. (Eds.). European Respiratory Monograph 59: COPD and Comorbidity. 2013; 59. European Respiratory Society.*

10. *Rahman, I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Cell biochemistry and biophysics.2005; 43(1): 167-188.*

11. *Marc Decramer, Fernando De Benedetto, Adriana Del Ponte, Stefano Marinari. Systemic effects of COPD. Respir. Med. 2005; 99: S3–S10.*

12. *Wouters, E. F. M. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: 26–33.*

Резюме

Сидоренко Ю.В., Балабаева Н.В. *Активность системы антиоксидантной защиты у больных хронической обстуктивной болезнью легких, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа на фоне туберкулеза легких.*

У больных хронической обстуктивной болезнью легких, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа на фоне туберкулеза легких выявлено снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) - КТ и СОД и существенное повышение содержания конечного продукта липопероксидации МДА в крови. При использовании общепринятой терапии наблюдался некоторый положительный эффект изученных показателей, но они достоверно отличались от нормальных значений.

Ключевые слова: хроническая обстуктивная болезнь легких, сахарный диабет 2 типа, туберкулез легких, патогенез, антиоксидантная защита, липопероксидация.

Summary

Sidorenko J.V., Balabaeva N.V. *Activity of antioxidant protection's system at patient with chronic obstructive pulmonary disease, combined with type 2 diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis.*

At patient with chronic obstructive pulmonary disease, combined with type 2 diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis had the decline of activity of enzymes of antioxidant protection's (AOP) system – KT and SOD and the substantial increase of content of product of lipoperoxydation – MDA in blood. The realization of standard treatment don't provided normalization of activity of enzymes of AOP and content of product of lipoperoxydation in blood.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, pulmonary tuberculosis, patogenesis, antioxidant protection's system, lipoperoxydation.

Рецензент: д.мед.н., профессор Ю.Г. Пустовой

УДК 616.36-002.3:616.36-002.3:616.567-465.478-03

ВЛИЯНИЕ L-ОРНИТИНА-L-АСПАРТАТА НА АКТИВНОСТЬ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Н.В. Труняков

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

Введение

Прогрессирующее загрязнение окружающей среды отходами промышленных предприятий, злоупотребление алкогольными напитками, частое употребление лекарственных средств, метаболизирующихся в печени, применения консервантов и красителей синтетического происхождения в пищевой промышленности приводит к росту заболеваемости хроническими токсическими гепатитами (ХТГ) в современных условиях [1, 3, 8, 12].

Известно, что в условиях больших промышленных регионов весьма часто диагностируется наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2, 6, 11]. ХОБЛ снижает работоспособность человека, усложняет интеллектуальную и физическую деятельность, приводит к преждевременному старению, снижению качества и сокращению продолжительности жизни [13, 17]. Невзирая на значительное количество работ, посвященных диагностике и лечению ХОБЛ в отдельности, вопросы эффективной терапии и медицинской реабилитации больных с ХТГ на фоне ХОБЛ остаются весьма актуальными и недостаточно изученными.

Известно, что при патологических состояниях, связанных с повреждением и разрушением клеток, в крови увеличивается уровень фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и его отдельных фракций [15]. Однако, несмотря на то, что повышение концентрации фермента не указывает на конкретную патологию, определение его совместно с другими биохимическими показателями помогает в диагностике таких состояний как: инфаркт миокарда, мышечная дистрофия, хронический гепатит и др [15].

Исходя из этого, представляется перспективным и целесообразным исследование показателей активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментного спектра у больных с ХТГ на фоне ХОБЛ под влиянием комплексного лечения.

Цель исследования: изучение влияния гепатопротектора, действующим веществом которого является L-орнитина-L-аспартат на активность сывороточной ЛДГ и ее изоферментный спектр у больных ХТГ, сочетанным с ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 64 больных с ХТГ, сочетанным с ХОБЛ, в возрасте от 18 до 58 лет. Обследованные больные были распределены на две группы по 32 человека в каждой, которые были рандомизированы по возрасту и полу, частоте обострения хронической патологии ГБС и степени ХОБЛ. Диагноз ХТГ устанавливался с учетом данных анамнеза, результатов клинического и лабораторного обследований, что характеризовало функциональное состояние печени, а также данных сонографического исследования органов брюшной полости [13]. Диагноз ХОБЛ и степень тяжести течения были установлены на основе анамнестических, клинических и рентгенологических данных и результатов спирографии, согласно, согласно клинических рекомендаций Российского респираторного общества Министерства Здравоохранения РФ 2018 года пересмотра [17].

Больные ХТГ на фоне ХОБЛ обеих групп получали общепринятую схему терапии согласно рекомендациям [13, 17]. Больные основной группы дополнительно в качестве гепатопротектора получали препарат, содержащий L-орнитина-L-аспартат, внутрь по 1 пакетику гранулята, предварительно растворив в 200 мл воды, 2 – 3 раза в день в течение 20 – 25 суток подряд [14, 16].

Для реализации цели исследования наряду с общим обследованием всем больным осуществляли биохимическое исследование, направленное на анализ активности ЛДГ и определение ее изоферментного спектра. Общую активность ЛДГ изучали модифицированным методом [2]. Изоферменты ЛДГ определяли электрофоретически в полиакриломидном геле на устройстве для электрофореза ПЭФ-3 с использованием полистироловой камеры горизонтального электрофореза [2].

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium

III 800 с помощью дисперсий-ного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof и Statistica, учитывая основные принципы использования статистических методов в клинических исследованиях эффективности лекарственных препаратов.

Полученные результаты и их обсуждение

До начала лечения больные с ХТГ на фоне ХОБЛ предъявляли жалобы на общую слабость, недомогание, нарушение сна, снижение работоспособности, аппетита, плохое настроение, повышенную утомляемость, тяжесть в правом подреберье, нередко горечь во рту. При объективном обследовании у всех больных отмечалось наличие субиктеричности склер, печень выступала на 3-4 см из-под реберного края, была повышенной плотности. Биохимические показатели пациентов, находившихся под наблюдением, характеризовались умеренной гипербилирубинемией, преимущественно за счет повышения содержания прямого (связанного) билирубина, повышенной цитолитической акивности, повышением показателя тимоловой пробы, повышением у части больных активности экскреторных ферментов ГГТП и ЩФ.

Проведение специального биохимического исследования у больных с ХТГ на фоне ХОБЛ позволило установить, что до начала проведения лечения у обследованных пациентов отмечена четкая тенденция к повышению общей активности ЛДГ в сыворотке крови и существенное изменение изоферментного спектра (табл. 1). В целом характер выявленных изменений проанализированных показателей изоферментного спектра ЛДГ свидетельствовал о типичных изменениях со стороны энергетического метаболизма, а именно разъединение окислительного фосфорилирования и переключение энергетического метаболизма на менее эффективный путь анаэробного гликолиза [3].

Как отражено в таблице 1, до начала лечения имело место повышение общей активности ЛДГ, которая составляла в среднем в основной группе 2,72±0,08 мкмоль/л·с, что было более нормальных значений в 1,3 раза и группе сопоставления 2,68±0,09 мкмоль/л·с, что превышало норму в среднем в 1,27 раза ($P<0,01$). Это повышение общей активности ЛДГ сопровождалось определенными изменениями изоферментного спектра этого фермента (табл. 1).

Таблица 1

Активность сывороточной ЛДГ и ее изоферментный спектр у больных с ХТГ на фоне ХОБЛ до лечения (M±m)

Активность сывороточной ЛДГ и ее изоферменов	Группы больных		P
	основная (n=32)	сопоставления (n=32)	
$ЛДГ_{общ.}$ (мкмоль/л·с)	2,72±0,08 P_1<0,01	2,68±0,09 P_1<0,01	>0,05
	Норма $ЛДГ_{общ.}$ (2,11±0,05) мкмоль/л·с		
$ЛДГ_{1+2}$ (%)	39,3±1,5 P_1<0,001	41,7±1,3 P_1<0,001	>0,05
	Норма (77,5±2,3) %		
(мкмоль/л·с)	1,07±0,04 P_1<0,001	1,12±0,06 P_1<0,001	>0,05
	Норма (1,64±0,05) мкмоль/л·с		
$ЛДГ_3$ (%)	47,1±2,6 P_1<0,001	45,1±2,8 P_1<0,001	>0,05
	Норма (16,2±1,1) %		
(мкмоль/л·с)	1,28±0,03 P_1<0,001	1,21±0,06 P_1<0,001	>0,05
	Норма (0,34±0,02) мкмоль/л·с		
$ЛДГ_{4+5}$ (%)	13,6±1,2 P_1<0,001	13,1±1,8 P_1<0,01	>0,05
	Норма (6,3±0,4) %		
(мкмоль/л·с)	0,37±0,03 P_1<0,001	0,31±0,04 P_1<0,001	>0,05
	Норма (0,13±0,01) мкмоль/л·с		

Примечания: в таблицах 1-2 P_1 отображает вероятность расхождений каждого показателя относительно нормы; P_{2-} вероятность разницы между соответствующими показаелями в основной группе и группе сопоставления.

Так, сумма "аэробных" (анодных) фракций ЛДГ1+2 до начала лечения была снижена - в основной группе пациентов с ХТГ на фоне ХОБЛ относительный (процентный) показатель активности суммы этих фракций ЛДГ был в среднем в 1,97 раза ниже нормы и равнялся при этом 39,3±1,5% (P<0,001) и в абсолютном значении – в

среднем в 1,53 раза, составляя в этот период обследования 1,07±0,04 мкмоль/л·с (P<0,001). В группе сопоставления активность анодной фракции суммы ЛДГ1+2 до начала лечения была снижена относительно нормы в процентном отношении в среднем в 1,9 раза до 41,7±1,3%; (P<0,001) и в абсолютном соотношении – в среднем в 1,46 раза в соответствии с 1,12±0,06 мкмоль/л·с; (P<0,001).

Относительная активность "промежуточной" фракции ЛДГ - изофермента ЛДГ3 до начала лечения больных с ХТГ на фоне ХОБЛ была повышена в среднем в 2,9 раза (P<0,001) относительно нормы в основной группе и в среднем в 2,8 раза относительно нормальных значений в группе сопоставления (P<0,001); в абсолютном отношении содержание этой фракции ЛДГ3 у лиц основной группы до начала лечения равнялся в среднем 1,33±0,03 мкмоль/л·с, что было увеличено в 3,76 раза относительно нормы (P<0,001); у пациентов группы сопоставления активность этого фермента увеличилась в среднем до 1,24±0,06 мкмоль/л·с, что превышало норму в 3,56 раза (p<0,001).

Абсолютное содержание суммы "анаэробных" (катодных) фракций - изоферментов ЛДГ4+5 до начала лечения было повышено относительно нормы в основной группе пациентов в среднем в 2,84 раза и составляло в этот период обследования 0,37±0,03 мкмоль/л·с (P<0,001) и в группе сопоставления – в среднем в 2,7 раза 0,35±0,04 мкмоль/л·с (P<0,001).

Повторное исследование общей активности ЛДГ в сыворотке крови и ее изоферментного спектра были проанализированы после завершения основного курса лечения больных с ХТГ на фоне ХОБЛ. Данный анализ показал, что у подавляющего большинства больных с ХТГ в сочетании с ХОБЛ, составивших основную группу, общая активность сывороточной ЛДГ составляла 1,96-2,26 мкмоль/л·с, то есть была в пределах нормы, наряду с этим у тех же лиц отмечалась нормализация изоферментного спектра ЛДГ. В группе сопоставления нормализация изученных биохимических показателей имела место лишь у 14 (43,7%) пациентов, то есть в 2,1 раза реже. В целом полученные данные были обобщены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что на момент завершения основного курса лечения у больных ХТГ на фоне ХОБЛ основной группы имела место практически полная нормализация изученных показателей - общей активности ЛДГ и ее изоферментного спектра. В то же время, повторное биохимическое обследование после проведенного лече-

ния показало, что у подавляющего большинства больных группы сопоставления (получавших только общепринятое лечение) несмотря на некоторую положительную динамику, изученные показатели оставались существенно ниже от нормальных значений.

Таблица 2

Активность сывороточной ЛДГ и ее изоферментного спектра у больных с ХТГ на фоне ХОБЛ после завершения лечения (M±m)

Активность сывороточной ЛДГ и ее изоферментов	Группы больных		P
	основная (n=32)	сопоставления (n=32)	
$ЛДГ_{общ.}$ (мкмоль/л·с)	2,15±0,05 P_1>0,1	2,47±0,09 P_1<0,05	<0,05
	Норма $ЛДГ_{общ.}$ (2,11±0,05) мкмоль/л·с		
$ЛДГ_{1+2}$ (%)	74,9±1,6 P_1>0,1	58,3±1,4 P_1<0,05	<0,05
	Норма (77,5±2,3) %		
$ЛДГ_{1+2}$ (мкмоль/л·с)	1,61±0,04 P_1>0,1	1,44±0,06 P_1<0,05	<0,05
	Норма (1,64±0,05) мкмоль/л·с		
$ЛДГ_3$ (%)	17,7±1,4 P_1>0,1	30,0±1,3 P_1<0,05	<0,05
	Норма (16,2±1,1) %		
$ЛДГ_3$ (мкмоль/л·с)	0,38±0,03 P_1>0,1	0,74±0,06 P_1<0,05	<0,05
	Норма (0,34±0,02) мкмоль/л·с		
$ЛДГ_{4+5}$ (%)	7,4±1,2 P_1>0,1	11,7±1,1 P_1<0,05	<0,05
	Норма (6,3±0,4) %		
$ЛДГ_{4+5}$ (мкмоль/л·с)	0,16±0,03 P_1>0,1	0,29±0,04 P_1<0,05	<0,05
	Норма (0,13±0,01) мкмоль/л·с		

Как отражено в таблице 2, на момент завершения основного курса лечения больных с ХТГ на фоне ХОБЛ группы сопоставления имела место тенденция к снижению общей активности ЛДГ в сыворотке крови, но при этом активность ЛДГобщ. была выше

нормы в 1,2 раза и равнялась 2,47±0,09 мкмоль/л·с (P>0,05). У больных группы сопоставления было отмечено также повышение активности суммы "аэробных" изоферментов ЛДГ1+2, но на момент завершения лечения в относительном значении активность этого фермента была ниже нормы в среднем в 1,33 раза и в абсолютном - в среднем в 1,2 раза. Активность "промежуточного" изофермента ЛДГ3 в группе обследованных больных, получавших только общепринятое лечение, в относительном значении была более нормы в 1,85 раза, в абсолютном отношении – в 2,2 раза - 0,73±0,06 мкмоль/л·сек. Сумма "анаэробных" (катодных) фракций ЛДГ4+5 в ходе лечения пациентов группы сопоставления также имела четкую тенденцию к снижению, но на момент завершения терапии активность суммы "анаэробных" изоферментов ЛДГ4+5 в относительном соотношении в 1,85 раза превышала норму (P<0,05), в абсолютном – в 2,23 раза.

Под влиянием лечебных мероприятий с применением гепатопротектора на основе L-орнитина-L-аспартата у обследованных больных ХТГ на фоне ХОБЛ наглядно исчезает большинство клинических симптомов, характерных для обострения хронической патологии ГБС. В то же время у этих пациентов также отмечается положительная динамика биохимических показателей крови, относительно характеристики функционального состояния печени: существенно снизились уровень билирубина, активность аминотрансфераз и экскреторных ГГТП и ЩФ, показатель тимоловой пробы. У подавляющего большинства больных изученные показатели приблизились к норме.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют, что включение гепатопротекора на основе L-орнитина-L-аспартата в комплекс лечения больных ХТГ на фоне ХОБЛ патогенетически обосновано и клинически эффективно, поскольку применение этого препарата способствует как ликвидации клинических проявлений заболевания, так и нормализации заболеваний ЛДГ и ее изоферментного спектра.

Выводы

1. До начала лечения больные с ХТГ на фоне ХОБЛ предъявляли жалобы астеновегетативного характера, на тяжесть в правом подреберье, нередко - горечь во рту. При объективном обследовании у всех обследованных отмечалась субиктеричность склер, гепатомегалия различной степени выраженности.

2. Биохимические показатели пациентов, находившихся под наблюдением, харакеризовались умеренной гипербилирубине-

мией, преимущественно за счет повышения содержания прямого (связанного) билирубина, умеренным цитолитическим синдромом, повышением показателя тимоловой пробы, ростом у части больных активности экскреторных ферментов ГГТП и ЩФ, а также повышением изоферментов ЛДГ.

3. Под влиянием лечебных мероприятий с применением гепатопротектора на основе L-орнитина-L-аспартата у обследованных больных с ХТГ на фоне ХОБЛ исчезли большинство клинических симптомов, свидетельствующих об обострении хронической патологии ГБС, а также полностью нормализовались практически все изученные биохимические показатели.

Литература

1. *Абаджев, Ф. Ф. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения крупного города / Ф. Ф. Абаджев // Terra Economicus. − 2010. − Т. 8, № 1-2. − С. 100-105.*
2. *Авдеев, С.Н. Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, №5. – С. 591-603.*
3. *Антоненко, О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции / О.М. Антоненко // Медицинский совет. – 2013. - № 2. – С. 45 – 51.*
4. *Берестовская, В. С. Методы определения активности лактатдегидрогеназы / В.С. Берестовская // Лабораторная диагностика. – 2008. - № 1. – С. 17-21.*
5. *Боева С.С. Особенности нарушений иммунитета у горнорабочих угольных шахт, больных пневмокониозом, и их коррекция: дис... канд. мед. наук. – Донецк, 2010. – 153 с.*
6. *Будаш Д.С. Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких: дис... канд. мед.наук. – Самара, 2017. – 200 с.*
7. *Васендин, Д.В. Структурные изменения в печени / Д.В. Васендин // Ученые записки СПбГМУ ИМ. АКАД. И.П. Павлова. – 2015. – №4. – С. 20 –27.*
8. *Влияние автотранспорта на состояние окружающей среды крупного промышленного города / В. А. Стуканов, А. Т. Козлов, А. А. Томилов [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. − 2012. − № 1. − С. 168-175.*
9. *Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике / С.С. Вялов / Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2013. – №1. – С. 42–48.*

10. Ильченко, Л.Ю. Лекарственная болезнь печени: роль гепатопротекторов в ее терапии / Л.Ю. Ильченко, Т. И. Корович // Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 42 –48.

11. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. проф. М.М. Ильковича. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 560 С.

12. Киреева И.С. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С Киреева, И.Г. Чудова // Довкілля та здоров'я. –1997. – № 3. – С. 33-35.

13. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская [и др.] // РЖГГК. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 41 – 57.

14. Применение оригинального L-орнитина-L-аспартата у больных с комплексной кардиоваскулярной патологией и сахарным диабетом 2-го типа / В.Ю. Жаринова, К.Н. Игрунова, Л.А. Бодрецкая, В.П. Чижова // Оригинальные исследования. – 2015. - № 8. – С. 33 – 41.

15. Соснин, Д.Ю. Активность каталазы и лактатдегидрогеназы желчи у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей / Д.Ю. Соснин, Н.А Зуборева // Пермский медицинский журнал. – 2010. - № 4. – С. 88 – 94.

16. Ткач, С. Н. L-орнитин-L-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами / С.Н. Ткач // Здоровье Украины. – 2013. - № 3. – С. 70 – 71.

17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. 2014 Т.22 №5. С.331-346.

Резюме.

Труняков Н.В *Влияние L-орнитина-L-аспартата на активность лактатдегидрогеназы у больных хроническим токсическим гепатитом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.*

Представлены результаты проведенного лечения 64 пациентов с хроническим токсическим гепатитом на фоне хронической обструктивной болезни легких, одна группа из которых получала общепринятое лечение, вторая – дополнительно гепатопротектор на основе L-орнитина-L-аспартата. До и после курса терапии определяли активность внутриклеточного гликолитического фермента лактатдегидрогенезы и концентрацию его основных фракций. Результаты позволили установить, что включение в общепринятую схему лечения предложенного гепатопротектора способствовало более быстрой нормализации дисбаланса изоферментной активности, что указывало на угнетение процесса тканевой деструкции.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хроническая обструктивная болезнь легких, лактатдегидрогеназа, изоферментный спектр.

Summary.

Trunyakov N. V. *Effect of L-ornithine-L-aspartate on lactate dehydrogenase activity in patients with chronic toxic hepatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease.*

The results of the treatment of 64 patients with chronic toxic hepatitis against the background of chronic obstructive pulmonary disease are presented, one group of which received conventional treatment, the second-an additional hepatoprotector based on L-ornithine-L-aspartate. Before and after the course of therapy, the activity of the intracellular glycolytic enzyme lactate dehydrogenase and the concentration of its main fractions were determined. The results allowed us to establish that the inclusion of the proposed hepatoprotectors in the generally accepted treatment regimen contributed to a faster normalization of the imbalance of isoenzyme activity, which indicated the inhibition of the process of tissue destruction.

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic obstructive pulmonary disease, lactate dehydrogenase, isoenzyme spectrum.

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

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

УДК 616.36-002.576.343-57

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СОСТАВ В КРОВИ 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) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного общества. По данным Всемирной Организации здравоохранения на глобальном уровне сердечно - сосудистые заболевания являются причиной примерно 17 млн. случаев смерти в год, это почти треть от общего числа смертей [6,9,11]. Из них осложнения гипертонии вызывают 9,4 млн. случаев смерти в мире ежегодно. На долю гипертонии приходится, по меньшей мере, 45% смертельных случаев, вызванных болезнями сердца [2,10,12]. Как показала современная практика, АГ редко бывает изолированным заболеванием и часто регистрируется ее сочетание с другими хроническими заболеваниями. Одним из таких заболеваний, которые диагностируют у больных с АГ является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1,3].

Распространенность ХОБЛ II стадии и выше, по данным глобального исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease), среди лиц старше 40 лет составила 10,1%; в том числе для мужчин – 11,8% и для женщин – 8,5%. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн. человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 50-80% пациентов ХОБЛ умирают от респираторных причин: либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (от 0,5 до 27%), либо от других респираторных проблем [4,13].

Поскольку в патогенезе АГ, сочетанной с ХОБЛ, существенная роль принадлежит нарушениям иммунологического гомеостаза, было целесообразным изучение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их молекулярный состав при проведении общепринятого лечения данной коморбидной патологии, так как именно сочетанная патология считается ведущей в клинике внутренних болезней в современных условиях [8].

Целью работы было изучение концентрации циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, при проведении общепринятого лечения.

Материалы и методы исследования

Обследовано 48 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 обследования для реализации цели исследования у больных, находившихся под наблюдением, изучали концентрацию ЦИК в сыворотке крови, определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон [7]. Молекулярный состав ЦИК с выделением фракций крупно-(>19S), средне-(11S 19S) и мелкомолекулярных (<11S) иммунных комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ [7].

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^{xp}, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica [5].

Полученные результаты и их обсуждение

При проведении иммунологического исследования до начала лечения было установлено, что у обследованных больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, отмечалось повышение общего уровня ЦИК с дисбалансом их молекулярного состава. Так, общий уровень ЦИК в сыворотке крови был повышен в среднем 1,76 раза и составлял (3,34±0,05) г/л (норма 1,88±0,07 г/л) (таблица 1).

При исследовании молекулярного состава ЦИК у обследованных больных было установлено, что рост уровня ЦИК происходил преимущественно за счет наиболее токсигенных средне- и мелкомолекулярных

фракций, поскольку прослеживалась четкая тенденция роста как процентного содержания, так и абсолютного количества данных показателей. Содержание среднемолекулярной фракции (11S-19S) было выше нормальных значений у обследованных пациентов в 2,58 раза и составляло (1,57±0,03) г/л; концентрация мелкомолекулярных ЦИК до начала лечения составляла (1,0±0,04) г/л, т.е. была повышена в 2,4 раза по отношению к нормальным значениям.

Таблица 1

Уровень ЦИК и их молекулярный состав в сыворотки крови больных АГ, сочетанной с ХОБЛ до начала лечения (M±m)

Изученные показатели		Норма	Больные АГ, сочетанной с ХОБЛ (n=48)
ЦИК общ.,	г/л	1,88±0,07	3,34±0,05***
в том числе:			
крупно-	%	45,2±2,2	23,1±1,7**
молекулярные	г/л	0,85±0,03	0,77±0,04*
средне-	%	32,2±1,3	47,0±1,2**
молекулярные	г/л	0,61±0,02	1,57±0,03***
мелко-	%	22,6±1,4	29,9±0,9*
молекулярные	г/л	0,42±0,02	1,0±0,04***

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

При исследовании общего уровня ЦИК и их молекулярного состава у обследованных больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, было установлено, что на момент завершения лечения с применением общепринятой терапии, несмотря на некоторую положительную тенденцию, не произошло полного восстановления изученных показателей до нормальных значений (таблица 2).

Так, общий уровень ЦИК в сыворотке крови обследованных лиц снижался в динамике лечения в 1,3 раза и составлял в среднем (2,57±0,06) г/л, что превышало норму в 1,36 раза. Уровень среднемолекулярной фракции (11S-19S) к моменту завершения лечения в абсолютном исчислении снижался в 1,52 раза и составлял в среднем (1,03±0,04) г/л, что превышало значение нормы данного показателя в 1,7 раза. В относительном исчислении содержание среднемолекулярной фракции снижалось по сравнению с исходным в 1,2 раза и равнялось в среднем (40,0±1,2)%, что превышало нормальные

значения в 1,25 раза. Концентрация мелкомолекулярных ЦИК у обследованных больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, после завершения лечения уменьшалась в абсолютном исчислении в 1,4 раза составляла в среднем (0,72±0,01) г/л и была более нормы в 1,71 раза; в относительном исчислении уровень фракции мелкомолекулярных иммунных комплексов (<11S) снижался в 1,1 раза и составлял (28,0±1,2)%, что было больше нормы в 1,24 раза. Известно, что крупномолекулярные иммунные комплексы (19S) по сравнению с другими фракциями быстро элиминируются вследствие их фагоцитоза клетками макрофагальной фагоцитирующей системы, тогда как мелкомолекулярные иммунные комплексы длительно циркулируют в крови, как правило, не причиняя значительных повреждений органов и тканей [8].

Таблица 2

Уровень ЦИК и их молекулярный состав в сыворотки крови больных АГ, сочетанной с ХОБЛ после завершения лечения (M±m)

Изученные показатели		Норма	Больные АГ, сочетанной с ХОБЛ (n=48)
ЦИК общ.,	г/л	1,88±0,07	2,57±0,06***
в том числе:			
крупно-	%	45,2±2,2	31,9±1,7**
молекулярные	г/л	0,85±0,03	0,82±0,02
средне-	%	32,2±1,3	40,0±1,1**
молекулярные	г/л	0,61±0,02	1,03±0,04**
мелко-	%	22,6±1,4	28,0±1,2*
молекулярные	г/л	0,42±0,02	0,72±0,01**

Именно среднемолекулярные иммунные комплексы имеют наибольшую патогенность в организме больных: они откладываются в стенках микрососудов, активируют комплемент по альтернативному пути, поэтому способствуют повышению порозности микрососудов и нарушению микрогемодинамики [8]. Это неблагоприятное обстоятельство при лечении больных с наличием хронической патологии, поскольку повышает вероятность дальнейшего патологического прогрессирования процесса, поэтому можно считать, что выявленное нами существенное повышение концентрации ЦИК в крови больных, находившихся под наблюдением, в патогенетическом плане неблагоприятное и может обуславливать дальнейшее прогрессирование хронической патологии.

Следовательно, проведение терапии общепринятыми средствами у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, оказывает положительное влияние на иммунологические показатели, а именно на уровень ЦИК и их молекулярный состав, но не обеспечивает нормализации изученных показателей, то есть сохраняются возможные нарушения со стороны иммунного гомеостаза. Поэтому можно считать патогенетически целесообразным применение в комплексе терапевтических мер больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, современных иммуноактивных лекарственных средств с целью восстановления иммунологического гомеостаза.

Выводы

1. При хронической коморбидной патологии в виде АГ, сочетанной с ХОБЛ, к началу лечения было выявлено повышение общего уровня ЦИК в сыворотке крови в среднем в 1,76 раза по отношению к норме и дисбаланс молекулярного состава иммунных комплексов, который заключался в увеличении относительно нормы среднемолекулярной фракции ЦИК в среднем в 2,58 раза и мелкомолекулярной фракции иммунных комплексов – в 2,4 раза.

2. При проведении общепринятого лечения отмечена некоторая положительная динамика изученных иммунологических показателей, однако не произошло восстановления иммунологического гомеостаза: общий уровень ЦИК на момент завершения лечения оставался в 1,36 раза выше нормы, концентрация среднемолекулярной фракции ЦИК - в 1,7 раза, мелкомолекулярной – в 1,71 раза.

3. Исходя из полученных данных можно считать, что применение только общепринятой терапии не обеспечивает восстановление иммунологического гомеостаза, в частности уровня и молекулярного состава ЦИК в сыворотке крови, что может служить основанием для изучения целесообразности включения современных иммуноактивных препаратов в комплекс лечения больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, с целью нормализации концентрации ЦИК в сыворотке крови и их молекулярного состава.

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. *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.*

3. *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.*

4. *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.*

5. *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.*

6. *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.*

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

8. *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.*

9. *Чазова, И.Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 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 гипертонией старческого возраста 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. *Концентрация циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав в крови больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.*

У больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких, до начала лечения имело место повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов и дисбаланс их молекулярного состава за счет увеличения наиболее патогенных средне- и мелкомолекулярной фракций. В результате проведенных исследований нами было установлено, что применение только общепринятых средств лечения больных с АГ, сочетанной с ХОБЛ не обеспечивает полной нормализации уровня ЦИК, а также их молекулярного состава, что требует в дальнейшем включения современных иммуноактивных препаратов в комплекс лечения таких больных для восстановления иммунологического гомеостаза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, циркулирующие иммунные комплексы, общепринятое лечение.

Summary

Goncharova L.N. *The concentration of circulating immune complexes and their molecular composition in the blood of 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, there was an increase in the concentration of circulating immune complexes and an imbalance in their molecular composition due to an increase in the most pathogenic medium and small molecular fractions. As a result of our studies, we found that the use of only conventional means of treating patients with AH associated with COPD does not provide complete normalization of the CEC level, as well as their molecular composition, which requires the further inclusion of modern immunoactive drugs in the complex of treatment of such patients for recovery. immunological homeostasis.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, circulating immune complexes, conventional treatment.

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

УДК 616.31-002+616.314-77

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА

Э.А. Майлян, А.А. Ворожко
ГОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение

Несмотря на стремительное развитие и существенные успехи стоматологии, количество пациентов, нуждающихся в протезировании съемными ортопедическими конструкциями, неуклонно растет [12]. Объясняется это тем, что частичная вторичная адентия сегодня является одним из самых распространенных стоматологических заболеваний [12]. Отсутствие зубов существенно снижает качество жизни человека. Адентия влияет на жевательную функцию, что отражается на здоровье, способствует развитию хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, приводит к речевым нарушениям, эстетическим недостаткам, ограничивает профессиональный выбор и реализацию человеческого потенциала.

В 72% случаев для изготовления зубных протезов используются акриловые пластмассы [1, 3], главными преимуществами которых являются доступность, дешевизна, эстетичность, технологичность и простота изготовления. Вместе с тем, на фоне значительного распространения аллергической патологии среди населения во всех странах мира, которая по данным ВОЗ занимает 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, отмечается и существенное увеличение аллергонепереносимости различных зубопротезных материалов [6]. Потому необходимо учитывать, что на акриловые базисные полимеры могут развиваться стоматиты, среди которых наибольшей актуальностью отличаются воспалительные реакции аллергического генеза [13]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что распространенность стоматитов после установки зубных протезов в последнее время возросла до 40% [4-6,10]. Однако, при такой высокой частоте аллергических осложнений, иммунологические механизмы па-

тогенеза стоматитов в ответ на установление акриловых протезов исследованы недостаточно. Поэтому актуальным является проведение исследований, направленных на создание инновационных подходов в их прогнозировании, основанных на глубоком понимании этиопатогенеза заболевания.

Цель работы - установить иммунологические предикторы развития стоматита после протезирования акриловыми конструкциями.

Материалы и методы исследования

Критерии включения в исследование: пациенты с дефектами зубного ряда 1, 2, 3 и 4 классов по Кеннеди, требующие протезирования частичными съёмными пластиночными протезами; получение письменного добровольного информированного согласия. Критерии исключения в исследование: острый и хронический стоматиты, стомалгии, острые респираторные инфекции, декомпенсированные и субкомпенсированные заболевания органов и систем организма, активный туберкулез, прием антигистаминных препаратов и иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, злокачественные опухолевые процессы, психические заболевания, эпилепсия. Обследовано 54 пациента в возрасте от 42 до 88 лет. Среди обследованных лиц было 38 женщин и 16 мужчин. Все пациенты нуждались в установке частичных съемных протезов. Противопоказания к протезированию отсутствовали. Протезы готовились из акрилового полимера по стандартной методике [7]. Лабораторные исследования иммунологических показателей выполнялись у пациентов непосредственно перед протезированием. В образцах сыворотки крови и ротовой жидкости при помощи иммуноферментных тест-систем производства «Вектор-Бест» (Россия) исследовались уровни интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA)[9].

Полученные результаты и их обсуждение

Через 1 месяц после протезирования выполнялся клинический осмотр пациентов с целью выявления признаков стоматита. При этом исследовалось наличие у пациентов жалоб на дискомфорт в полости рта, болезненные ощущения, чувство жжения и покалывания слизистой полости рта, сухость рта, нарушения чувствительности и изменения вкусовых ощущений, головные боли, нарушение сна. При осмотре отмечалось наличие гиперемии, отека, точечных кровоизлияний слизистых рта.

С целью проведения сравнительной оценки иммунологических показателей пациенты были распределены в 2 группы. В первую группу были отобраны 16 больных, имеющих через месяц после протезирования стоматит, а вторую группу составили остальные 38 пациентов, не имеющих признаков осложнения.

Анализ полученных данных показал, что выделенные две группы существенно не различались (p>0,05) возрастом, гендерным составом, классами дефектов зубных рядов по Кеннеди (табл.1,2).

Таблица 1

Исходные уровни иммунологических факторов сыворотки крови у пациентов, которые были отобраны для установки частичных съемных протезов из акрила и полиоксиметилена

Показатели сыворотки крови	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов, которым устанавливались:		P
	акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)	
TNF-α, пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,985
IL-4, пг/мл	2,50 (1,10-4,40)	2,45 (1,30-4,20)	0,907
IgG_4, г/л	0,58 (0,40-0,81)	0,64 (0,40-0,87)	0,587
sIgA, мг/л	3,01 (2,02-3,64)	2,83 (2,12-3,47)	0,630
IgE общий, нг/л	141,8 (58,3-266,4)	131,3 (31,6-257,7)	0,412
IgE специф. к акрилу, МЕ/мл	0,27 (0,21-0,33)	0,26 (0,22-0,31)	0,698
IgG специф. к акрилу, мкг/мл	0,35 (0,21-0,48)	0,32 (0,15-0,72)	0,232

Значения IL-4 у пациентов до протезирования акриловыми протезами составили в сыворотке крови и ротовой жидкости соответственно 2,50 (1,10-4,40) пг/мл и 1,40 (0,0-2,70) пг/мл, а протезами из полиоксиметилена – соответственно 2,45 (1,30-4,20) пг/мл и 1,50 (0,0-3,20) пг/мл (p>0,05).

Пациенты, которым изготавливались съемные протезы из акрила и полиоксиметилена, не отличались и концентрациями sIgA как

в сыворотке крови (3,01 (2,02-3,64) мг/л и 2,83 (2,12-3,47) мг/л соответственно, p=0,630), так и в ротовой жидкости (210,9 (139,2-251,5) мг/л и 218,5 (147,2-253,8) мг/л соответственно, p=0,585).

Таблица 2

Исходные уровни иммунологических факторов ротовой жидкости у пациентов, которые были отобраны для установки частичных съемных протезов из акрила и полиоксиметилена

Показатели ротовой жидкости	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов, которым устанавливались:		P
	акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)	
TNF-α, пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,900
IL-4, пг/мл	1,40 (0,0-2,70)	1,50 (0,0-3,20)	0,641
sIgA, мг/л	210,9 (139,2-251,5)	218,5 (147,2-253,8)	0,585

Результаты выполненной математической обработки полученных данных показали, что развитие стоматита на акриловые протезы сочеталось у обследованных лиц с более высокими исходными уровнями в сыворотке крови IL-4 (p=0,007) и IgE общего (p=0,031). По другим же факторам сыворотки крови (TNF-α, IgG4, sIgA, специфические антиакриловые антитела класса IgE и IgG), ротовой жидкости (TNF-α, IL-4, sIgA) две группы стоматологических больных существенно не различались между собой (p>0,05). Не было обнаружено достоверных отличий и в результатах РТМЛ с мономером метилметакрилатом (p=0,348). Так, показатели РТМЛ в группе лиц со стоматитом (n=16) и без его признаков (n=38) составили соответственно 0,14 (0,09-0,21) и 0,11 (0,06-0,20).

На следующем этапе исследования полученных результатов был произведен корреляционный анализ между изученными показателями. Все выявленные связи имели слабую или очень слабую силу. Развитие стоматита на акриловые пластмассы имело положительные ассоциации (p<0,05) с установленными перед протезированием концентрациями показателей ротовой жидкости; установлены связи TNF-α с IL-4 (положительная, τ=0,23) и sIgA (отрицательная, τ=-0,24) (табл.3).

Таким образом, оценка факторов общей иммунологической реактивности (отдельные цитокины и sIgA в сыворотке крови и ротовой жидкости, сывороточные уровни общих IgE и IgG4) показала предрасположенность к развитию стоматита на акриловые протезы у лиц с исходно повышенными концентрациями в сыворотке крови и ротовой жидкости IL-4 и IgE общего ($p<0,05$).

Таблица 3

Показатели ротовой жидкости у пациентов до и спустя 1 месяц после протезирования в зависимости от наличия протезного стоматита

Показатель	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		P
		с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
TNF-α, пг/мл	До	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,43
	Через 1 мес.	0,0 (0,0-1,45) *	0,0 (0,0-2,80)	0,91
IL-4, пг/мл	До	1,85 (0,9-3,1)	1,30 (0,0-2,30)	0,20
	Через 1 мес.	2,55 (1,75-3,80) *	1,75 (0,60-2,80)	0,15
sIgA, мг/л	До	208,2 (143,7-244,7)	213,7 (135,7-251,5)	0,93
	Через 1 мес.	239,9 (150,4-304,2)	186,4 (134,0-330,7)	0,65

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении результатов в динамике наблюдения (до и через 1 мес. после протезирования).

Аналогичная роль IgE общего как предиктора протезного стоматита выявлена и в других исследованиях [8]. Установленная же в нашем исследовании роль IL-4 объясняется тем, что данный цитокин, который продуцируется преимущественно активированными Т-хелперами 2 типа, регулирует рост, дифференцировку В-лимфоцитов и секрецию ими IgE.

Отсутствие существенной разницы в концентрациях sIgA в сыворотке крови и ротовой жидкости между двумя анализируемыми группами согласуются с аналогичными данными в исследованиях других авторов [2].

Выводы

Признаки стоматита после установки акриловых съемных ортопедических конструкций выявляются у 29,6% пациентов после протезирования. Среди показателей ротовой жидкости установлены

связи концентраций TNF-α с уровнями IL-4 (τ=0,23) и sIgA (τ=-0,24). Полученные результаты целесообразно учитывать при прогнозировании развития стоматитов после установки акриловых протезов и использовать для разработки индивидуальных схем лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения осложнений после протезирования.

Литература

1. Булгакова А.И., Шафеев И.Р., Галеев Р.М. Клиническая характеристика пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов с различными ортопедическими конструкциями. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9 (6): 44-47.

2.Быков И.М., Сирак А.Г., Дегтярь Э.А., Быкова Н.И., Акопова Л.В. Динамика показателей неспецифической и иммунной резистентности на фоне изменения микробиоциноза ротовой полости у больных со съемными зубными протезами. Аллергология и иммунология. 2014; 15(1): 27-33.

3. Жолудев С.Е., Гетте С.А. Решение проблемы адаптации к съемным конструкциям зубных протезов при полной утрате зубов. Проблемы стоматологии. 2016; 12 (3): 46-51.

4. Карпук, И.Ю. Спектр антител к кандидам и акрилу у пациентов с протезным стоматитом. Современная стоматология. 2017; 2:73-76.

5. Лебедев К.А., Митронин А.В., Понякина И.Д. Непереносимость зубопротезных материалов. Изд. 2-е. Москва : Ленанд, 2018. с. 208. ISBN 978-5-9710-4545-8

6. Майборода, Ю.Н., Гоман М.В., Урясьева Э.В. Непереносимость материалов протезных конструкций. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014; 9(3): 286-291. doi: 10.14300/mnnc.2014.09082

7. Ортопедическая стоматология : учебник. Ред. И. Ю. Лебеденко, Э. С. Каливраджияна. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 640

8. Палийчук И. В. Определение склонности к возникновению протезного стоматита на основе показателей местного иммунитета, микробиоценоза ротовой полости и состояния иммунной системы у пациентов с частичными дефектами зубных рядов до протезирования при помощи съемных конструкций зубных протезов. Современная стоматология. 2015; 1: 72-76.

9. Фримель Г. Иммунологические методы. Москва: Медицина, 1987. с. 472.

10. Шутурминский, В. Г. Результаты изучения распространенности протезных стоматитов у лиц, протезируемых съемными пластиночными протезами. Інтегративна антропологія. 2015; 1: 50-54.

11. Anderson S.E., Long C., Dotson G.S. Occupational allergy. Eur. Med. J. (Chelmsf). 2017; 2: 65-71.

12. Campbell S.D., Cooper L., Craddock H., Hyde T.P., Nattress B., Pavitt

S.H., Seymour D.W. Removable partial dentures: The clinical need for innovation. J. Prosthet. Dent. 2017; 118 (3): 273-280. doi: 10.1016/j.prosdent.2017.01.008

13. Rashid H., Sheikh Z., Vohra F. Allergic effects of the residual monomer used in denture base acrylic resins. Eur. J. Dent. 2015; 9 (4): 614-9. doi: 10.4103/1305-7456.172621

14. Rolls S., Chowdhury M.M., Cooper S., Cousen P., Flynn A.M., Ghaffar S.A., Green C.M., Haworth A., Holden C., Johnston G.A., Naidoo K., Orton D.I., Reckling C., Sabroe R.A., Scorer M., Stone N.M., Thompson D., Wakelin S., Wilkinson M., Buckley D.A. Recommendation to include hydroxyethyl (meth) acrylate in the British baseline patch test series. Br. J. Dermatol. 2019. Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30703264 (access date 25.09.2019). doi: 10.1111/bjd.17708

15. Spencer A., Gazzani P., Thompson D.A. Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review. Contact Dermatitis. 2016; 75 (3): 157-164. doi: 10.1111/cod.12647.

Резюме

Майлян Э.А., Ворожко А.А. *Иммунологические показатели ротовой жидкости как предикторы развития протезного стоматита.*

Целью работы является изучение особенностей иммунологической реактивности у пациентов в динамике протезирования акриловыми протезами. Для этого было обследовано 54 пациента в возрасте от 42 до 88 лет. Иммунологические показатели определялись до и через 1 месяц после установки протеза из акрила. Развитие стоматита через 1 месяц после установки акриловых протезов сочетается динамикой нарастания в ротовой жидкости уровней цитокинов TNF-α (p=0,03) и IL-4 (p=0,04). Полученные результаты целесообразно учитывать при прогнозировании развития протезных стоматитов в клинической практике.

Ключевые слова: зубные протезы, акрил, стоматиты, иммунологические показатели, ротовая жидкость.

Summary

Maylyan E.A., Vorozhko A.A. *Mouth liquid immunological indicators as predictors of prosthetic stomatitis.*

The purpose of the work is to study the characteristics of immunological reactivity in patients in the dynamics of acrylic denture treatment. A total of 54 patients aged 42 to 88 years were examined. Immunological parameters were determined before and 1 month after the installation of acrylic denture. The development of stomatitis 1 month after the installation of acrylic dentures is combined with the growth dynamics of TNF-α (p = 0.03) and IL -4 (p = 0.04) cytokines' levels in the oral fluid. The results obtained should be taken into account in predicting the development of denture stomatitis in clinical practice.

Key words: dentures, acrylic, stomatitis, immunological indicators, mouth liquid.

Рецензент: к.мед.н., доцент С.Ю. Труфанов

УДК 615.37:616.97+616.366-002.2

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОКОНИОЗОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

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

Введение

В том числе в сфере угольной промышленности региона Донбасса пневмокониозы занимают одно из центральных мест среди профзаболеваний [1, 3]. По данным разных авторов, пневмокониозом страдают от 27% до 53% рабочих «пылевых профессий». Нередко пылевые заболевания легких также характеризуются необратимостью течения, приводят к потере трудоспособности, инвалидизации, а также существенно снижают продолжительность жизни [1, 8].

Склонная к рецидивам хроническая гепатобилиарная патология (ХГБП)имеет чрезвычайно высокое клинико-социальное значение, поскольку зачастую приводит к длительной утрате трудоспособности, инвалидизации больных, а порой и к развитию фатальных осложнений [2]. По данным ВОЗ смертность от болезней печени и желчных путей в индустриально развитых странах занимает четвёртое место[4]. Тенденция к увеличению частоты заболеваемости ХГБП невирусного генеза обусловлена, прежде всего, нарушениями липидного и углеводного обмена в виде ожирения, сахарного диабета, гиперлипидемии и гиперхолестеринемии, синдромом контаминации кишечника и т. д. По данным современных эпидемиологических исследований установлено достаточно широкое распространение ХГБП среди жителей экологически неблагоприятных регионов, с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками, что касается и крупного промышленного региона Донбасса [7].

Целью работы было изучение показателей клеточного иммунитета у пневмокониозом на фоне хронической гепатобилиарной патологии.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 56 мужчин с пневмокониозом на фоне ХГБП от 28 до 59 лет, которые работают в условиях шахтного

производства. При определении иммунологических показателей, которые характеризовали состояние клеточного звена иммунитета, анализировали содержание в периферической крови популяций Т-(CD3+) и В-лимфоцитов (CD22+), субпопуляций Т - хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/киллеров (CD8+), которые изучали в цитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител (МКАТ). Вычисляли иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, который трактовали как соотношение лимфоцитов с хелперной и супрессорной активностью (Th / Ts). Функциональную активность Т - лимфоцитов изучали с помощью реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) при ее постановке микрометодом с использованием в качестве неспецифического митогена фитогемагглютинина (ФГА) [9]. Указанные иммунологические исследования осуществляли до начала лечения и на следующий день после его завершения. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ

Полученные результаты и их обсуждение

При проведении иммунологических исследований было установлено, что у подавляющего большинства лиц с данной коморбидной патологией до начала лечения имеют место нарушения со стороны показателей клеточного звена иммунитета. Указанные иммунные нарушения принципиально характеризовались существенным уменьшением показателя РБТЛ с ФГА, что свидетельствовало об угнетении функционального состояния Т-лимфоцитов, а также наличии Т-лимфопении различной степени выраженности и дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, который в основном заключался в уменьшении числа CD4+-клеток (циркулирующих Т-хелперов/индукторов) на фоне умеренного снижения у части обследованных числа Т-супрессоров/киллеров (CD8+-лимфоциты), в то время содержание в крови В-клеток (CD22+) в большинстве случаев имело лишь незначительную тенденцию к снижению.

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

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета у больных с пневмокониозом на фоне ХГБП до начала лечения (M±m)

Иммунологические показатели		Норма	Больные пневмокониозом на фоне ХГБП (n=56)	P
CD3+	%	69,5±2,1	46,8±1,5	>0,1
	Г/л	1,30±0,05	0,75±0,05	>0,1
CD4+	%	45,5±1,6	32,8±1,1	>0,1
	Г/л	0,84±0,03	0,52±0,05	>0,1
CD8+	%	22,5±1,8	21,8±1,1	>0,1
	Г/л	0,43±0,03	0,37±0,02	>0,1
CD22+	%	22,5±1,3	20,8±0,9	>0,1
	Г/л	0,42±0,02	0,38±0,02	>0,1
CD4/CD8		2,02±0,03	1,53±0,02	>0,1
РБТЛ з ФГА, %		65,2±2,8	44,1±1,9	>0,1

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

Кроме того, у больных с пневмокониозом на фоне ХГБП до начала лечения был обнаружен дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно за счет снижения числа лимфоцитов с хелперной активностью (CD4+). При этом число Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ составляло в абсолютном отношении в среднем 0,52±0,05 ·Г/л, что было менее нормальных значений в 1,62 (P<0,01). Относительное количество CD4+-клеток у больных с пневмокониозом на фоне ХГБП до начала лечения составляло в среднем 32,8±1,1%, что было менее значений нормы в 1,39 раза (P<0,05). Число Т-супрессоров/киллеров (Т-клетки с фенотипом CD8+) в абсолютном исчислении составляло до начала лечения в среднем 0,37±0,02 ·Г/л, в относительном – 21,8±1,1% (P<0,05). Количество клеток с фенотипом CD22+ у больных пневмокониозом на фоне ХГБП составило в среднем в относительном исчислении 0,38±0,02%, в абсолютном исчислении количество В-клеток составляло 20,8±0,9 ·Г/л. Таким образом, у всех больных с пневмокониозом на фоне ХГБП до лечения выявлялось наличие вторичного иммунодефицитного состояния по относительному супрессорному варианту, что требует соответствующих коррекционных мероприятий.

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

Так, относительное содержание CD3+-лимфоцитов составляло на момент завершения терапии в среднем 57,7±0,04 (P>0,1); в относительном исчислении количество CD3+-клеток у лиц основной группы равнялось 1,01±0,02 ·Г/л, что также соответствовало норме (P>0,1).

Таблица 2

Показатели клеточного звена иммунитета у больных с НАСГ на фоне пневмокониоза с ВСП после завершения лечения (M±m)

Иммунологические показатели		Норма	Больные пневмокониозом на фоне ХГБП (n=56)	P
CD3+	%	69,5±2,1	57,7±0,04	>0,1
	Г/л	1,30±0,05	1,01±0,02	>0,1
CD4+	%	45,5±1,6	37,7±1,2	>0,1
	Г/л	0,84±0,03	0,66±0,02	>0,1
CD8+	%	22,5±1,8	22,3±1,2	>0,1
	Г/л	0,43±0,03	0,39±0,03	>0,1
CD22+	%	22,5±1,3	20,5±1,0	>0,1
	Г/л	0,42±0,02	0,36±0,03	>0,1
CD4/CD8		2,02±0,03	1,69±0,02	>0,1
РБТЛ з ФГА, %		65,2±2,8	59,7±2,0	>0,1

Количество клеток с фенотипом CD4+ у лиц, получавших предложенное лечение, в относительном исчислении составило на момент завершения лечения в среднем 37,7±1,2%, что равнялось нижней границе нормы (P>0,1). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 у больных с пневмокониозом на фоне ХГБП составлял в среднем 1,69±0,02, (P>0,1).

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

Выводы

Таким образом, как видно из полученных данных, при применении общепринятой терапии у больных пневмокониозом на фоне ХГБП

имеет место некоторая положительная динамика, однако полной нормализации изученных иммунологических показателей не отмечается.

Литературы

1. *Андриенко Л. А., Песков С.А., Смирнова Е.Л. Рискометрия при пылевом производственном воздействии. Медицина и образование в Сибири (электронный научный журнал). 2014; 1 https://mos.ngmu.ru/article/pdf.php?id=1248.*
2. *Боева С.С. Особенности нарушений отдельных звеньев иммунитета при пневмокониозе и их коррекция в эксперименте. Вестник неотложной и восстановит. мед 2009; 10 (4): 469-471*
3. *Бабанов С.А., Будаш Д.С. Современные представления о профессиональной хронической обструктивной болезни легких. Проблемы клинической медицины. 2015; 2-4: 84-94.*
4. *Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать. Терапевтический архив. 2017; 2(89): 91–8.*
5. *Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей. М.: М-Вести, 2015. с. 38.*
6. *Киреева И.С., Чудова И.Г., Ермоленко В.П., Могильный С.М. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района. Довкілля та здоров'я. 1997; 3: 33-5.*
7. *МендияковаЕ.В., Семенихин В.А., Одинцева О.В. Оценка показателей спирометрии при пневмокониозе у работников угледобывающей промышленности Кемеровской области. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011; 3: 57-61.*
8. *Сучкова, Е.В., Горбунов А.Ю., Вахрушев Я.М. К вопросу о способствующих факторах, механизмах развития и лечении жирового гепатоза. Медицинский альманах. 2012; 1 (20): 73-5.*
9. *Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных. Лабораторное дело. 1989; 6: 71–2.*

Резюме

Мякоткина Г.В., Соцкая Я.А. *Показатели клеточного звена иммунитета у больных пневмокониозом на фоне хронической гепатобилиарной патологии.*

Проведено изучение клеточного звена иммунитета у больных с пневмокониозом на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы. Исследование продемонстрировало, что у таких больных отмечается Т - лимфопения, снижение количества CD4+-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и функциональной активности Т-лимфоцитов.

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

Ключевые слова: пневмокониоз, хроническая гепатобилиарная патология, клеточное звено иммунитета, общепринятое лечение.

Summary

Myakotkina G.V., Sotskaya Ya.A. *Indicators of the cellular link of immunity in patients with pneumoconiosis against the background of chronic hepatobiliary pathology.*

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

Key words: pneumoconiosis, chronic hepatobiliary pathology, cellular link of immunity, conventional treatment.

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

УДК 616.36-002.576.343-57

ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О.С. Налётова
ГОО ВПО «Донецкий национальный университет имени М. Горького»

Введение

В настоящее время по данным эпидемиологических и медико-статистических исследований заболеваемость хронической патологией печени и желчевыводящих путей неуклонно растет [2,3], что связано с социально-экономическими проблемами, загрязнением окружающей среды, несбалансированным питанием, хроническими стрессами, и тому подобное. Развитие тяжелых осложнений при прогрессировании этой патологии, приводящих к ранней инвалидизации и даже летальным последствиям, делает данную проблему очень актуальной для клинической практики [6, 21]. Поэтому ее изучение представляет не только научный интерес, но имеет и конкретное практическое использование. Не менее актуальной проблемой на современном этапе остается хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая становится настоящим социально-экономическим злом большинства стран мира, в особенности индустриально развитых, в том числе и в крупном промышленном регионе Донбасса. По данным экспертов ВОЗ ситуация по распространенности ХОБЛ не имеет тенденции к улучшению.

Довольно часто в практике внутренней медицины отмечается сочетанная патология в виде хронической патологии гепатобилиарной системы (ГБС) и ХОБЛ.

Известно, что в поддержании иммунного гомеостаза, в том числе в продукции цитокинов, существенная роль принадлежит макрофагальной фагоцитирующей системе (МФС). Поэтому мы посчитали обоснованным проанализировать показатели МФС, исходя из фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ).

Целью работы было изучение показателей фагоцитирующей активности моноцитов 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.

Кроме общепринятого клинико-лабораторного исследования у пациентов, которые находились под наблюдением, проводили изучение ФАМ в динамике: до начала лечения и после его завершения (то есть серез 4-5 недель с момента предыдущего исследования). Исследование ФМ осуществляли оригинальным чашечным методом; при этом в качестве тест-объекта использовали живую суточную культуру Staph. aureus, штамм 505, который был получен из Института Пастера (СПб). Подсчитывали следующие показатели ФАМ: ФЧ – количество поглощенных бактериальных клеток на 1 моноцит. ФИ – процент моноцитов, которые принимают участие в фагоцитарной реакции, ИА – число микробных клеток, фиксированных на 100 моноцитах и ИП – процент переваренных микробных клеток от общего их числа, поглощенных 100 моноцитами[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^{xp}, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica [7].

Полученные результаты и их обсуждение.

При оценке состояния ФАМ у больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, до начала лечения были установлены существенные нарушения со стороны состояния МФС, что проявлялись снижением проанализованных показателей ФАМ, в том числе показателя ИП, который характеризует фазу переваривания фагоцитарной реакции. Это очень важно, так как завершенность фагоцитоза является наиболее значимой его характеристикой. Полученные данные представлены в таблице.

Так, до начала лечения ИП был снижен в этот период до (12,5±0,7)%, то есть в 2,0 раза (Р <0,001). Такое существенное снижение ИП свидетельствует о значительном нарушении процессов

переваривания поглощенных микроорганизмов, то есть о незавершенности процессов фагоцитоза [4, 20]. Установлено существенное снижение также и других показателей ФАМ, а именно ФИ снижался до (14,6±1,1)%, то есть в 1,8 раза относительно нормы (P<0,01). ФЧ у пациентов с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, составило 2,3±0,12, что было ниже нормы в 1,7 раз (P<0,01). ИА был умеренно снижен –в 1,28 раза и составил (11,6±0,5)% (P<0,05).

Таблица

Показатели ФАМ у больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ до начала и после лечения (M±m)

Показатели ФАМ	Норма	До начала лечения	После завершения лечения
ФИ (%)	26,5±2,0	14,6±1,1**	18,6±1,2**
ФЧ	4,0±0,15	2,3±0,12**	2,8±0,05**
ИА (%)	14,8±0,3	11,6±0,*	12,2±0,6*
ИП (%)	25,0±1,6	12,5±0,7***	18,1±1,3***

Примечание: вероятность разницы показателей относительно нормы * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001.

Таким образом, у обследованных больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, до начала лечения отмечалось угнетение функционального состояния МФС, что проявляется снижением относительно нормы проанализированных показателей ФАМ.

При повторном изучении показателей ФАМ у больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, после проведенного общепринятого лечения отмечается некоторая положительная динамика изученных показателей, однако полной нормализации показателей ФАМ не происходит (см. табл.).

ФИ после завершения лечения составил (18,6±1,2)%, что было в среднем в 1,42 раза меньше нормы (P<0,05). ФЧ повысилось только до 2,8±0,05, что было ниже нормы в 1,4 раза (P<0,05), ИА на момент завершения лечения составил (12,2±0,6)%, что было меньше нормы в 1,2 раза (P<0,05). ИП у больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ в ходе лечения вырос в среднем в 1,45 раза, составив (18,1±1,3)%, но при этом оставался в 1,38 раза меньше нормы (P<0,05).

Выводы

1. У больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, при оценке состояния макрофагальной фагоцитирующей системы

(МФС) установлены существенные нарушения со стороны показателей ФАМ, которые проявлялись снижением фагоцитарных индексов, особенно ИП, который характеризует фазу переваривания. Что в целом свидетельствует об угнетении у обследованных больных функционального состояния МФС.

2. Проведение только общепринятого лечения, несмотря на некоторую положительную динамику изученных показателей, не обеспечивает полного восстановления сниженных показателей активности МФС, что требует включение иммуноактивных препаратов в комплекс лечения больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ.

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. 46-49.*
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.] // РЖГГК онлайн. – 2016. - № 3. – С. 64 – 80.*
9. *Фролов В. М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, Л. А. Гаврилова // Лабораторное дело. – 1989. - № 8. – С. 121-122.*

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

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

12. *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 фагоцитирующей активности моноцитов у больных хронической патологией гепатобилиарной системы, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.*

У больных хронической патологией гепатобилиарной системы, сочетанным с хронической оструктивной болезнью легких, до начала лечения имели место сдвиги со стороны показателей фагоцитирующей активности моноцитов. В результате проведенных исследований нами было установлено, что что применение только общепринятых средств лечения больных с патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ не обеспечивает полной нормализации показателей макрофагальной фагоцитирующей системы, что требует в дальнейшем разработки комплексной терапии с применением иммуноактивных препаратов.

Ключевые слова: хроническая патология гепатобилиарной системы, хроническая обструктивная болезнь легких, фагоцитирующая активность моноцитов, общепринятое лечение.

Summary

Naletova O.S. *Indicators of phagocytic activity of monocytes 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 in the indicators of phagocytic activity of monocytes. As a result of our studies, we found that the use of only conventional means of treating patients with GBS pathology combined with COPD does not provide complete normalization of the parameters of the macrophage phagocytic system, which requires further development of complex therapy using immunoactive drugs.

Keywords: chronic pathology of the hepatobiliary system, chronic obstructive pulmonary disease, phagocytic activity of monocytes, conventional treatment.

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

УДК 616.24-007.271-097+579.861.2:622-051

ВЛИЯНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА STAPHYLOCOCCUS AUREUS НА ПОКАЗАТЕЛИ АУТОИММУНИТЕТА У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О.Ю. Николенко, Э.А. Майлян, Н.И. Костецкая, Ю.А. Лыгина

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

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких или ХОБЛ – это хроническое персистирующее воспаление дыхательных путей, которое приводит к их обструкции и прогрессирующей дыхательной недостаточности. По данным ВОЗ в мире от ХОБЛ ежегодно умирает более 3 млн. человек [1]. ХОБЛ является экологически зависимым заболеванием органов дыхания. В его развитии существенную этиологическую роль играют экзогенные факторы. Наибольшее значение имеет влияние на легочную ткань табачного дыма и поллютантов окружающей среды. Прогрессированию заболевания также способствуют бактериальные и вирусные инфекции. Необходимо отметить, что обострение ХОБЛ в 50-80% обусловлено именно присоединением бактериальной инфекции, и лишь в 15% случаев у пациентов с обострившейся ХОБЛ отсутствует такой признак, как гнойная мокрота [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Согласно современным представлениям о развитии профессиональной ХОБЛ, именно обострения обеспечивают прогрессирование заболевания [8].

Следует учитывать, что местный воспалительный процесс при ХОБЛ сопровождается выходом провоспалительных цитокинов и свободных радикалов в системную циркуляцию, что обусловливает генерализованную воспалительную реакцию. Патогенетические механизмы ХОБЛ, лекарственная терапия легочной патологии повышают риск развития сопутствующих заболеваний, в том числе слабоумия, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек и т.д. Несомненно, формируются и нарушения со стороны иммунной системы, в том числе происходят и аутоиммунные изменения [9].

Цель работы - исследовать ассоциации между наличием инфекции Staphylococcus aureus у больных ХОБЛ и показателями аутоиммунитета.

Материалы и методы исследования

Все обследуемые – горнорабочие угольных шахт, которые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении Республиканского центра профессиональной патологии и реабилитации г.Донецка с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (n=92). Больные с ХОБЛ, возраст которых был в пределах от 36 до 70 лет, существенно не отличались от контрольной группы по показателям как возраста (52,6±0,93 против 53,4±1,98 лет; p=0,72), так и рабочего стажа (21,6±0,87 против 23,6±1,14 лет; p=0,17). Контрольную группу составили относительно здоровые горнорабочие, длительно контактировавшие с пылью (n=40), которые были отобраны методом случайной выборки, рандомизированы по возрасту.

Для определения аутоантител в сыворотке крови использовали реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА). РПГА ставили на микропанелях аппарата Такачи, используя для разведения материала микротитратор. Максимальное разведение сыворотки, которое обеспечивает полную гемагглютинацию эритроцитов, сенсибилизированных тканевым антигеном, мы принимали за титр аутоантител. Наиболее часто в РПГА используют эритроциты барана, а в качестве посредника – глютаральдегид. Однако для исключения неспецифической агглютинации эритроцитов барана нами были использованы эритроциты человека. Человеческие эритроциты Rh-, I (0) группы трижды отмывали физиологическим раствором (0,15М забуференный физиологический раствор при +20°С, pH=7,2) с промежуточным центрифугированием в течение 5 минут [10].

Перед сбором мокроты пациенты предварительно чистили зубы, язык, десны и полоскали рот кипяченой водой. Полученную мокроту, так же как и мазки со слизистых оболочек носа и зева исследовали бактериологически [11, 12, 13]. Посев материала осуществляли на желточно-солевой агар.

Математическую обработку материала проводили на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакетов прикладных программ «MedStat» и «Stadia 6.1». Для проведения статистического анализа титры аутоантител преобразовывали в натуральный логарифм, а затем рассчитывали

медиану (Me) и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Для сравнения независимых выборок применяли тест Манна-Уитни. Достоверными считали различия при p<0,05.

Полученные результаты и их обсуждение

Результаты выполненного исследования (табл.1) свидетельствуют о том, что у больных с хронической обструктивной болезнью легких наблюдалось повышение титра аутоантител в сыворотке крови, исследуемой в РПГА, к антигенам тканей бронхов (p=0,011), легких (p<0,001) и почек (p=0,023). По сравнению с результатами контрольной группы были увеличены при ХОБЛ и уровни антител к денатурированной ДНК – дДНК (p=0,020).

Следует отметить, что титры аутоантител у больных с ХОБЛ к антигенам тканей суставов, селезенки, тимуса, а также к нативной ДНК (нДНК) существенно не отличались от аналогичных показателей в группе здоровых горнорабочих (p>0,05).

Таблица 1

Титры аутоантител (Me [Q25%; Q75%], натуральные логарифмы) к различным тканевым антигенам у больных ХОБЛ

Специфичность антител	Контрольная группа (n=40)	Больные ХОБЛ (n=92)	P
К антигенам бронхов	0,69 [0,00; 0,69]	1,39 [0,69; 2,08]	0,011
К антигенам легких	0,00 [0,00; 0,69]	1,39 [0,69; 2,08]	<0,001
К антигенам почек	0,69 [0,00; 1,39]	1,39 [0,00; 2,08]	0,023
К антигенам селезенки	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,69]	0,107
К антигенам суставов	0,00 [0,00; 0,69]	0,69 [0,00; 0,69]	0,195
К антигенам тимуса	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,69]	0,482
К нативной ДНК	0,69 [0,00; 0,69]	0,69 [0,00;0,69]	0,227
К денатурированной ДНК	0,00 [0,00; 0,00]	1,39 [0,00; 2,08]	0,020

Для выявления ассоциаций Staphylococcus aureus с аутоиммунными изменениями больные ХОБЛ были распределены в две группы. Первую группу составили пациенты, получившие положительный результат на наличие золотистого стафилококка в мокроте и/или на слизистых оболочках носа и зева (n=50). Во вторую группу вошли больные ХОБЛ с отсутствием вышеуказанных бактерий (n=42).

Результаты сравнительного анализа двух групп больных ХОБЛ в зависимости от выявления бактерий S.aureus представлены в таблице 2. Положительный тест на S.aureus у больных ХОБЛ соче-

тался с более высокими титрами аутоантител в сыворотке крови к антигенам бронхов (p=0,001). Наряду с этим лица, у которых были выявлены вышеуказанные бактерии, характеризовались близкой к статистической значимости тенденцией к повышению уровня аутоантител к антигенам легких (p=0,061) и к дДНК (p=0,062). По всем другим специфичностям антител две выделенные группы больных с ХОБЛ существенно друг от друга не отличались (p>0,05).

Таблица 2

Титры аутоантител (Me [Q25%; Q75%], натуральные логарифмы) к различным тканевым антигенам у больных ХОБЛ в зависимости от выявления S.aureus в мокроте и/или в мазках со слизистых носа и зева

Специфичность антител	Больные ХОБЛ с положительным тестом на S.aureus (n=50)	Больные ХОБЛ с отрицательным тестом на S.aureus (n=42)	P
К антигенам бронхов	1,39 [0,69; 3,47]	0,69 [0,00; 1,39]	0,001
К антигенам легких	1,39 [0,00; 2,77]	0,69 [0,00; 2,08]	0,061
К антигенам почек	1,39 [0,00; 2,08]	1,39 [0,00; 2,08]	0,482
К антигенам селезенки	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,69]	0,284
К антигенам суставов	0,69 [0,00; 0,69]	0,69 [0,00; 0,69]	0,972
К антигенам тимуса	0,00 [0,00; 0,69]	0,00 [0,00; 0,69]	0,720
К нативной ДНК	0,69 [0,00; 0,69]	0,69 [0,00; 0,69]	0,661
К денатурированной ДНК	1,39 [0,00; 2,08]	0,69 [0,00; 1,39]	0,062

Выводы

Горнорабочие угольных шахт с хронической обструктивной болезнью легких характеризуются повышенным титром аутоантител в сыворотке крови, исследуемой в РПГА, к антигенам тканей бронхов (p=0,011), легких (p<0,001), почек (p=0,023) и к денатурированной ДНК (p=0,020). Наличие бактерий Staphylococcus aureus в мокроте и/или мазках со слизистых оболочек носа и зева у больных ХОБЛ сочетается с более высокими титрами аутоантител к антигенам бронхов (p=0,001). Полученные результаты исследований целесообразно учитывать при диспансерном наблюдении горнорабочих угольных шахт с хронической обструктивной болезнью легких и назначении им лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. *World Health Organization. Evidence-informed policy-making. – 2016. http://www.who.int/evidence.*
2. *An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M.D. Eisner, N. Anthonisen, D. Coultas [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – № 182. – P. 693–718.*
3. *Aydemir Y. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation / Y. Aydemir, Ö. Aydemir, F. Kalem // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – Vol. 27, № 9. – P. 1045-51.*
4. *Mammen M.J. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / M.J. Mammen, S. Sethi // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2012. – Vol. 122, № 1-2. – P. 54-59.*
5. *Matkovic Z. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? / Z. Matkovic, M. Miravitlles // Respir. Med. – 2013. – Vol. 107, № 1. – P. 10-22.*
6. *Wedzicha J.A. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD / J.A. Wedzicha, M. Decramer, T.A. Seemungal / Eur. Respir J. – 2012. – Vol. 40, № 6. – P. 1545-1554.*
7. *Quantitative analysis of pathogens in the lower respiratory tract of patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Wang, X. Gu, Y. Weng [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2015. – №15. – P. 94.*
8. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – 363. – P. 1128-1138.*
9. *Крючкова Е.Н., Сааркоппель Л.М., Яцына И.В. Особенности иммунного ответа при хроническом воздействии промышленных аэрозолей // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1058-1061.*
10. *Казмирчук В.Е., Ковальчук Л. В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология. К.: Феникс, 2009. 524с.*
11. *Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории [Электронный ресурс]: методические указания МУ 4.2.2039-05. – Введ. 23.12.2005 г. – Режим доступа: http://base.garant.ru/4183055/. – Дата обращения: 08.09.2016*
12. *Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений [Электронный ресурс] : приказ МЗ СССР от 22.04.1985 № 535. – Режим доступа: http://base.garant.ru/4171962/. – Дата обращения: 26.01.2017.*
13. *Вишнякова, Л.А. Микробиологические и иммунологические методы диагностики инфекционного процесса при неспецифических заболеваниях*

легких. Методические рекомендации / Л.А. Вишнякова, М.Е. Фаустова. – Л.: Издательство ВНИИ пульмонологии МЗ СССР, 1990.

Резюме

Николенко О.Ю., Майлян Э.А., Костецкая Н.И., Лыгина Ю.А. *Влияние носительства Staphylococcus aureus на показатели аутоиммунитета у горнорабочих угольных шахт с хронической обструктивной болезнью легких.*

С целью исследования ассоциации между наличием инфекции Staphylococcus aureus у больных ХОБЛ и показателями аутоиммунитета было выполнено обследование 92 горнорабочих угольных шахт с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких. Среди них больные ХОБЛ с положительным тестом на S.aureus составили 50 человек, а больные ХОБЛ с отрицательным тестом – 42. В сыворотке периферической крови методом РПГА определяли содержание аутоантител к антигенам легких, бронхов, почки, селезенки, суставов, тимуса, нативной и денатурированной ДНК. Установлено, что горнорабочие угольных шахт с хронической обструктивной болезнью легких характеризуются повышенными титрами аутоантител к антигенам тканей бронхов (p=0,011), легких (p<0,001), почек (p=0,023) и к денатурированной ДНК (p=0,020). Наличие бактерий Staphylococcus aureus в мокроте и/или мазках со слизистых оболочек носа и зева у больных ХОБЛ сочетается с более высокими титрами аутоантител к антигенам бронхов (p=0,001).

Ключевые слова: аутоиммунитет, горнорабочие, хроническая обструктивная болезнь легких, золотистый стафилококк

Summary

Nikolenko O.Yu., Maylyan E.A., Kostetskaya N.I., Lygina Yu.A. *Effect of Staphylococcus aureus carriage on autoimmunity indicators in coal miners with chronic obstructive pulmonary disease.*

To investigate the association between the presence of Staphylococcus aureus infection in COPD patients and autoimmunity indicators, 92 miners of coal mines with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease were examined. Among them, COPD patients with a positive test for S.aureus amounted to 50 people, and COPD patients with a negative test - 42. In peripheral blood serum, the content of autoantibodies to antigens of the lungs, bronchi, kidneys, spleen, joints, thymus, native and denatured DNA was determined by RPHA method. It has been established that coal miners with chronic obstructive pulmonary disease are characterized by an increased titer of autoantibodies to antigens of bronchial tissues (p=0.011), lungs (p<0.001), kidneys (p=0.023) and to denatured DNA (p=0.020). The presence of Staphylococcus aureus bacteria in sputum and/or smears from the mucous membranes of the nose and throat in patients with COPD is combined with higher titers of autoantibodies to bronchial antigens (p=0.001).

Keywords: autoimmunity, miners, chronic obstructive pulmonary disease, Staphylococcus aureus.

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

УДК 616,36-002+616.9-036.12

ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ

М.Ю. Перфильева, Я.А. Соцкая
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

На сегодняшний день мы знаем, что хроническая патология печени и желчевыводящих путей в современных условиях достаточно широко распространена среди населения, особенно в регионах с экологически неблагоприятной ситуацией, это свидетельствует об актуальности проблемы изучения патогенетических особенностей и разработки рациональных подходов в лечении и медицинской реабилитации больных хронической патологией гепатобилиарной системы (ГБС) [1]. Хронический токсический гепатит (ХТГ) в настоящее время не редко встречается среди жителей экологически неблагоприятных регионов с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками, что связано с негативным влиянием на печень химически вредных веществ, которые содержатся в окружающей среде и попадают в организм с воздухом и продуктами питания [8]. Причиной возникновения токсических поражений печени также является использование в быту и на производствах химических небезопасных соединений в виде ядохимикатов, лакокрасочных изделий и другое [9]. Необходимо также подчеркнуть значимую роль в возникновении токсических поражений печени лекарственных препаратов при их длительном введении в организм, особенно нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, сульфаниламидов, анаболиков и других [7].

Установлено, что ХТГ часто сочетается с хронической персистирующей вирусной инфекцей (ХПВИ), которая обладает иммуносупрессивным действием на организм. Вирусом простого

герпеса (ВПГ) инфицировано более 90% общей популяции населения земного шара, причем у 10–20% из них имеются клинические проявления болезни. Герпетические инфекции занимают второе место после гриппа и ОРВИ по показателям смертности (35,8%). Ежегодно заражается около 20 миллионов человек. Около 60% детей в возрасте 5-6 лет имеют антитела к ВПГ-1. У взрослых антитела выявляются уже в 80-90% случаев. Рецидивирующими формами герпеса страдают от 10 до 20% населения, а ежегодный прирост равен 15–17%. Герпес-вирусы были впервые идентифицированы в 1924 г. К настоящему времени открыто более 100 представителей семейства Herpesviridae, из которых 8 патогенны для человека (альфа-, бета- и гамма-герпес-вирусы). Слизистую оболочку преимущественно поражают ВПГ I типа, ВПГ II типа, а также ВПГ V типа (цитомегаловирус) и вирус опоясывающего герпеса [5].

Следует также отметить значительную распространенность среди населения экологически развитых стран герпетической инфекции (ГИ), что приобрело уже характер не только медицинской, а также и социальной проблемы. [13]. Клинический опыт позволяет считать, что для сегодняшнего времени достаточно характерно соединение ХТГ и ХПВИ, особенно у людей молодого, наиболее трудоспособного возраста старше 19-52 лет, которые проживают в экологически неблагоприятном регионе и часто контактируют на производстве и в быту с химически вредными веществами и (или) часто принимают лекарственные средства, которые по своей структуре являются ксенобиотиками [15,16].

В патогенезе хронических заболеваний ГБС, в том числе диффузных поражений печени и ХПВИ значительная роль принадлежит иммунным нарушениям [14]. Установлена существенная значимость иммунных сдвигов также среди патогенных механизмов формирования и дальнейшего прогрессирования ГИ, которое в настоящее время считают основным фактором в формировании имуннодефицитного состояния [11].

Целью работы было изучение эффективности препарата лаеннек в комплексе лечения больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) и изучение влияния на состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились две группы заболевших хроническим токсическим гепатитом (ХТГ), сочетанным с хроничес-

кими персистирующими вирусными инфекциями (ХПВИ), на фоне вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС). Были созданы две группы: 1 - основная группа – в которую входило 34 пациента; 2 - группа сопоставления – 32 пациента, которые были рандомизированны в соответствии с возрастом, полом и тяжестью течения ХТГ и частоты обострения ХПВИ. Возраст обследованных больных - от 28 до 52 лет, среди которых было 40 человек мужского пола (58,8%) и 28 женщин(41,2%). Все больные, находящиеся под наблюдением, проживают в большом промышленном регионе Донбасса с высоким уровнем загрязненности окружающей среды экологически опасными веществами, которые крайне негативно влияли на состояние их здоровья.

Диагноз хронической патологии гепатобилиарной системы, виде ХТГ, был установлен в соответствии со стандартизованными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения (Приказ МЗ Украины № 271 от13.06.2005 г.), на основе данных анамнеза, клинического и инструментального (сонографическое обследование органов брюшной полости) обследования, с обязательной оценкой данных основных биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени. С целью исключения вирусного поражения печени на протяжении всего периода лечения было проведено двукратное исследование сыворотки пациентов на маркеры вирусных гепатитов (ВГ): В, С и D с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При позитивных результатах ИФА на наличие тех или других маркеров ВГ больные были исключены из дальнейшего исследования. Наличие герпесвирусной инфекции определяли с помощью серологических маркеров иммуноферментным анализом (ИФА): IgM-антитела, увеличение титра IgG в четыре и более раз в парных сыворотках, низкая и средняя авидность IgG-антител (менее 50%), молекулярно-генетические маркеры (ПЦР) — наличие ДНК- герпесвирусов в крови и ликворе.

Больные ХТГ, сочетанным ХПВИ на фоне ВИДС, двух групп получали общепринятую терапию: гепатотропные препараты, в том числе эссенциальные фосфолипиды в виде эссенциалей Н, дезинтоксикационные препараты, средства растительного происхождения (расторопша пятнистая – силибор или карсил и др.) [9]. Больные основной группы дополнительно получали современный гепатопротектор с иммуномодулирующей активностью – лаеннек. Препарат вводили в/в капельно: 10 мл (560 мг гидролизата

плаценты) препарата (5 ампул) растворяли в 250-500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводили через локтевую вену в течение 1.5-2 ч. Инъекции проводили ежедневно. Курс лечения - 2-3 недели [10].

Для реализации цели работы всем больным, которые были под наблюдением, проводили изучение состояния макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) с анализом фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) периферической крови. Исследования ФАМ проводились чашечным методом [3,12]; при этом в качестве тест-объекта использовали живую культуру Staphylococcus aureus, штамм 505, которая была получена из Института Пастера (СПб). Подсчитывали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ) – количество поглощенных бактериальных клеток на 1 моноцит, фагоцитарный индекс (ФИ) – процент моноцитов, которые принимают участие в фагоцитарной реакции, индекс переваривания (ИП) – процент переваренных микробных клеток от общего их количества, поглощенных 100 моноцитами и индекс аттракции (ИА) – число микробных клеток, фиксированных на 100 моноцитах [2,4].

Полученные данные обработали статистически на персональном компьютере Intel Core 2 Duo 3,0 GHz с использованием стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows 7, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof и Statistica [6], при этом учитывали основные принципы применения статистических методов в клинических исследованиях лекарственных средств.

Полученные результаты и их обсуждение

При проведении иммунологического обследования было установлено, что показатели ФАМ до начала лечения как в основной группе больных, так и в группе сравнения имели существенные расхождения относительно нормы (табл. 1).

Как отображено в таблице 1, ФИ в основной группе больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС был снижен в среднем в 1,53 раза относительно нормы ($p<0,001$) и составлял 17,3±0,9%, в группе сравнения этот показатель составлял 17,8±0,8%, что было ниже нормы в 1,49 раза ($p<0,001$), ФЧ в основной группе больных в этот период обследования было снижено до 2,1±0,13, а в группе сравнения – до 2,2±0,15, что в среднем было в 1,9 раз ($p<0,001$) и в 1,8 раз ($p<0,001$) ниже относительно нормы. Показатель ИА в основной группе больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС был в среднем в 1,6 раз ниже

нормы (p<0,01), то есть понижался до 10,5±0,5%, а в группе сравнения составлял 11,0±0,2%, что было в 1,53 раза ниже нормы (p<0,01). Показатель ИП у пациентов основной группы снижался до 11,9±0,8%, а в группе сравнения – до 12,1±0,9%, что было ниже нормы в среднем в 2,1 раза соответствующего показателя (p<0,001). В целом, эти данные свидетельствуют о наличии угнетения функционального состояния МФС II-III степени у всех обследуемых больных.

Таблица 1

Показатели ФАМ у обследуемых больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне вторичного иммунодефицитного состояния до начала лечения (M±m)

Показатели ФАМ	Норма	Группы больных		p
		Основная (n=34)	Сравнения (n=32)	
ФИ, %	26,5±2,1	17,3±0,9***	17,8±0,8***	<0,05
ФЧ, %	4,0±0,03	2,1±0,13***	2,2±0,15***	<0,1
ИА, %	16,9±0,6	10,5±0,5**	11,0±0,2**	<0,05
ИП, %	24,3±1,8	11,9±0,8***	12,1±0,9***	<0,05

Примечание: в табл. 1-2 вероятность разницы относительно соответствующих показателей нормы: * - при p<0,05, ** - <0,01, *** - <0,001; столбец p-вероятность разницы между показателями в группах наблюдения.

Таким образом, у больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС до начала проведения лечения имело место существенное снижение всех фагоцитарных показателей, особенно ИП. Такое существенное снижение этого показателя у больных свидетельствует о недостаточной эффективности механизмов фагоцитарной реакции МФС, то есть о незавершенности процессов фагоцитоза. В целом, полученные данные позволяют считать, что нарушения со стороны МФС имеют существенное значение в механизме хронизации данной коморбидной патологии. Эти обстоятельства должны учитываться при разработке патогенетически обоснованных методов лечения больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС.

При анализе динамики показателей ФАМ у пациентов основной группы относительно больных группы сравнения было установлено, что в основной группе отмечалась более выраженная положительная динамика по отношению к повышению показателей МФС, чего нельзя сказать об аналогичных показателях у пациентов из группы сравнения, где отмечалась только незначительная тенденция их нормализации (табл.2).

Таблица 2

Показатели ФАМ у обследуемых больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС после окончания лечения (M±m)

Показатели ФАМ	Норма	Группы больных		p
		Основная (n=34)	Сравнения (n=32)	
ФИ, %	26,5±2,1	25,9±0,7	21,3±0,9*	<0,05
ФЧ, %	4,0±0,03	3,8±0,02	3,1±0,03*	<0,05
ИА, %	16,9±0,6	16,6±0,5	13,7±0,5*	<0,05
ИП, %	24,3±1,8	24,1±1,1	17,4±1,2*	<0,05

Как видно из таблицы 2, у больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС основной группы отмечалась практически полная нормализация показателей, которые характеризуют состояние МФС. Так, ФИ увеличился на 25,9±0,7%, ФЧ составляло 3,8±0,02, что практически соответствовало нижней границе нормы. Аналогичная тенденция отмечена и относительно ИА и ИП, которые на момент окончания лечения под влиянием лаеннека составляли 16,6±0,5% и 24,1±1,1% соответственно.

На счет больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ на фоне ВИДС группы сравнения, которые получали общепринятый комплекс лечения, ФИ увеличился до 21,3±0,9%, однако был ниже нормы в среднем в 1,24 раза (p<0,05); ФЧ у этих больных повысилось до 3,1±0,03, что однако было в среднем в 1,3 раза меньше нормы (p<0,05). ИА у пациентов, которые не получали гепадиф (группа сравнения), повысился до 13,7±0,5%, что тоже было меньше нормы в среднем в 1,23 раза (p<0,05). ИП на момент окончания общепринятого лечения составлял 17,4±1,2%, что было ниже нормы в 1,4 раза (p<0,05). В клиническом плане у больных наблюдалось улучшение самочувствия и общего состояния, в первую очередь уменьшилась общая слабость, нормализовался сон, повысилась трудоспособность и аппетит, улучшилось настроение. Но у части пациентов остались жалобы на тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, а также имела место субиктеричность склер. Одновременно у этих пациентов под влиянием лечения отмечалась, также, не выраженная положительная динамика биохимических показателей крови, которые характеризуют функциональное состояние печени (снижение уровня билирубина и активности аминотрансфераз, показатель осадочных проб), то есть они имели тенденцию к снижению, но

нормализации у большинства пациентов не произошло. Значит, проведение общепринятой терапии у больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС имеет положительное влияние на протекание заболевания, но как в клиническом, так и в иммунологическом плане не наблюдается нормализация показателей и остается достаточно низкой эффективность лечения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, о том что добавление препарата лаеннек в комплекс лечения больных ХТГ сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС, обладающего иммуномодулирующим действием, способствует повышению функциональной активности фагоцитов, патогенетически обосновано и клинически эффективно, поскольку данное средство влияет на ликвидацию клинических проявлений заболевания, и способствует нормализации показателей иммунного гомеостаза.

Выводы

1. У больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС значительно снижаются показатели фагоцитарной активности фагоцитов, что проявляется в снижении показателей ФИ и ФЧ, и свидетельствует об угнетении функционального состояния макрофагальной фагоцитарной системы (МФС) у всех обследуемых больных.

2. Прием препарата лаеннек способствовал выраженной положительной динамике у пациентов основной группы относительно показателей МФС, что выражалось в практически полной нормализации ФИ и ФЧ, в отличие от результатов в группе сравнения.

3. Проведение общепринятой терапии у больных ХТГ сочетанным с ХПВИ на фоне ВИДС, имело положительное влияние на течение заболевания, но не наблюдалась нормализация показателей и оставалась достаточно низкой эффективность лечения.

4. В следующей работе планируется рассмотреть влияние лаеннека на показатели метаболического синдрома.

Литература

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей; (ред. Ивашкин В.Т. 2-е изд., испр. и доп. 2005, с. 536.*

2. *Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами. Иммунология. 2000; 5: 11- 17.*

3. *Долгушин И.И., Прокопьева О.Б., Смирнова Т.Г., Мезенцева Е.А., Колесников О.Л., Савочкина А.Ю., Никушкина К.В. Изучение способности мо-*

ноцитов, выделенных из периферической крови, образовывать внеклеточные ловушки спонтанно или после активации. Иммунология. 2012; 5: 240-243.

4. Кондратьева И.А. Практикум по иммунологии: Учебное пособие для студ. высш. учеб. заведений: 2 изд., испр. и доп. М. Издательский центр «Академия». 2004. с. 272.

5. Кускова Т.А., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. В кн.: Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы (ред. Ю.В.Редькин). Омск: Омская медицинская академия. 2005. с. 100.

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

7. Лопаткина Т. Н., Бурневич Э. З. Лекарственные поражения печени. В кн.: Практическая гепатология (ред. Н. А. Мухин). М, 2004: 133–136.

8. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Клиническая токсикология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. с. 576.

9. Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени. Клиническая гепатология. 2012; 2: 33.

10. Минушкин О.Н., Калинин А.В, Масловский Л.В. [и др.] Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 2: 27-30.

11. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. с. 376.

12. Плехова Н. Г. Бактерицидная активность фагоцитов. Журн. микробиол. 2006; 6: 89-96.

13. Юлиш Е.И. Стратегия взаимоотношений и взаимодействий человека и герпесвирусных инфекций. Здоровье ребенка. 2015; 3(63): 93-98.

14. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с.752. ISBN 978-5-9704-1319-7.

15. Hepatology. A Clinical Textbook. Third Edition Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, Flying Publisher, 2012

16. Seitz H. K. Postgraduate coure syllabus. Alcoholic liver disease. EASL the international liver congress. 2012: 121–130.

Резюме

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. *Показатели фагоцитарной активности макрофагов у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническими персистирующими вирусными инфекциями на фоне вторичного иммунодефицита.*

Целью работы было изучение эффективности препарата лаеннек в комплексе лечения больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным

с хроническими персистирующими вирусными инфекциями на фоне вторичного иммунодефицитного состояния и изучение влияния на состояние макрофагальной фагоцитарной системы. Данные полученные в результате исследования свидетельствуют, о том что добавление препарата лаеннек, обладающего иммуномодулирующим действием, способствует повышению функциональной активности фагоцитов в комплексном лечении больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническими персистирующими вирусными инфекциями на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. Применение препарата лаеннек патогенетически обоснованно и клинически эффективно, поскольку данное лекарственное средство влияет на ликвидацию клинических проявлений заболевания, и способствует нормализации показателей иммунного гомеостаза.

Ключевые слова: фагоцитарная активность макрофагов, лаеннек, хронический токсический гепатит, хронические персистирующие вирусные инфекции, вторичный иммунодефицит.

Summary

Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A. *Indicators of the phagocytic activity of macrophages in patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic persistent viral infections against the background of secondary immunodeficiency.*

The aim of the work was to study the effectiveness of the drug laennek in the complex of treatment of patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic persistent viral infections against the background of a secondary immunodeficiency state and to study the effect on the state of the macrophage phagocytic system. The data obtained as a result of the study indicate that the addition of the drug laennek, which has an immunomodulatory effect, increases the functional activity of phagocytes in the complex treatment of patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic persistent viral infections against the background of a secondary immunodeficiency state. The use of the drug laennek is pathogenetically justified and clinically effective, since this drug affects the elimination of clinical manifestations of the disease, and contributes to the normalization of immune homeostasis indicators.

Key words: phagocytic activity of macrophages, laennec, chronic toxic hepatitis, chronic persistent viral infections, secondary immunodeficiency.

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

УДК 615.37:616.97+616.366-002.2

ПОКАЗАТЕЛИ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

О.Н. Петизина, К.А. Саламех
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) становится настоящим социально-экономическим злом большинства стран мира, в особенности индустриально развитых, в том числе и в крупном промышленном регионе Донбасса. По данным экспертов ВОЗ ситуация по распространенности ХОБЛ не имеет тенденции к улучшению. Мировая статистика весьма тревожная, так как распространенность ХОБЛ неуклонно продолжает увеличиваться, что связано с возрастающей интенсивностью воздействия факторов риска: курение, загрязнение окружающей среды, наследственные причины, а также малая настороженность врачей амбулаторного звена в отношении ХОБЛ и, в ряде случаев, позднее обращение за медицинской помощью [2, 12].

На современном этапе ведущей патологией, сочетающейся с хронической патологией печени, является хронический некалькулезный холецистит (ХНХ) [5,9]. Согласно нашим данным наблюдения за последние 5-7 лет в нашем регионе количество больных, имеющих ХНХ, возрастает и дальнейшее прогрессирование данной патологии не оставляет своих позиций. [6].

Актуальной проблемой является довольно частая встречаемость коморбидной патологии в виде ХОБЛ на фоне ХНХ.

Целью работы было изучение показателей СФМ у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне хронического некалькулезного холецистита.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 58 больных основной группы с диагнозом ХОБЛ на фоне ХНХ. Возраст пациентов составлял от 25 до 51 года, из них было 34 мужчины (58,6%) и 24 женщины (41,4%). Для

реализации цели исследования все больные были рандомизированы по полу, возрасту и характеру течения сочетанной патологии.

Все обследованные больные получали общепринятое лечение соответственно со стандартизованными протоколами оказания медицинской помощи по специальности.

Для реализации цели исследования наряду с общепринятым обследованием всем больным осуществляли иммунологическое исследование, направленное на анализ функционального состояния СФМ. При этом для оценки возможностей макрофагального/моноцитарного звена иммунного ответа применяли метод фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) периферической крови, как наиболее пригодный для проведения исследований в клинической практике. Использовали оригинальный чашечный метод изучения ФАМ [11] с анализом следующих фагоцитарных показателей: фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), индекса аттракции (ИА) и индекса переваривания (ИП). Исследование показателей ФАМ осуществляли до начала и после завершения общепринятого лечения.

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium III 800 с помощью многофакторного дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1./prof и Statistica [8].

Полученные результаты и их обсуждение

До начала проведения лечения все больные имели признаки неустойчивой ремиссии или умеренного обострения хронической патологии бронхолегочной системы на фоне ХНХ, наблюдались астенические проявления, катаральный, обструктивный синдромы, тяжесть и периодические приступы схваткообразной боли в правом подреберье. Изучение показателей ФАМ позволило отметить наличие четко выраженных сдвигов со стороны фагоцитарных показателей у исследуемой группы пациентов (таблица).

Полученные данные указывают на наличие снижения проанализированных индексов ФАМ, что свидетельствует о угнетении макрофагально-моноцитарного звена иммунной системы. Как показано в таблице, ФИ до начала комплекса терапевтических мероприятий у больных с ХОБЛ на фоне ХНХ был снижен в среднем в 1,54 раза относительно нормы (норма - (26,5±1,8)%, $P<0,001$) и

составлял (17,2±0,7)%, ФЧ в этот период исследования был снижен у больных (2,5±0,11), что в среднем, в 1,6раза (Р <0,001) ниже соответствующего показателя нормы (норма - 4,0±0,05, Р<0,001). До начала комплекса медицинской реабилитации показатель ИА у больных ХОБЛ на фоне ХНХ, был в среднем в 1,49 раза ниже нормы (14,8±0,2 (Р<0,01)) и составил (9,9±0,12)%. На момент обследования ИП у обследованных больных равен в среднем (15,9±0,7)%, что меньше нормы в 1,57 раза (норма - 25,0±1,2) (Р<0,001)).

Таблица

Показатели ФАМ в крови больных с ХОБЛ на фоне ХНХ до и после начала курса общепринятой терапии (M±m)

Показатели ФАМ	Норма	Обследованные больные		Р
		До начала лечения	После завершения лечения	
ФИ, %	26,5±1,8	17,2±0,7***	22,5±0,8***	<0,05
ФЧ	4,0±0,05	2,5±0,11**	3,2±0,13**	<0,05
ИА, %	14,8±0,2	9,9±0,12**	12,2±0,15**	<0,05
ИП, %	25,0±1,2	15,9±0,7***	20,0±0,5***	<0,01

Примечание: вероятность разницы относительно нормы *-при Р<0,05, **-Р<0,01, ***-Р<0,001; столбец Р - достоверность различия между значениями показателей до и после лечения.

Повторное исследование ФАМ было проведено после завершения курса медицинской реабилитации. Было установлено, что у больных с ХОБЛ на фоне ХНХ, имело место улучшения изученных показателей ФАМ, но в целом показатели функциональной активности МФС оставались достоверно ниже нормы. Так, ФИ повысился по сравнению с исходным в 1,3раза и составил (22,5±0,9)%, что, однако, было в 1,17 раза меньше соответствующего показателя нормы; ФЧ у этих больных повысилось относительно исходного его значения в 1,28 раза и составил 3,2±0,15, что, однако, было в 1,25раза меньше нормы (Р<0,05). ИА у пациентов, получавших общепринятую реабилитацию составил (12,2±0,15)%, что, все же, было меньше нормы в среднем в 1,21 раза (Р<0,05). ИП на момент завершения реабилитации составлял (20,0±0,4)%, что было ниже нормы в 1,25раза (Р <0,05).

В клиническом плане практически все больные, получавшие курс общепринятой терапии имели существенную положительную динамику в виде отсутствия каких-либо жалоб.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том,

что у больных ХОБЛ на фоне ХНХ имеют место однотипные существенные изменения показателей системы фагоцитирующих макрофагов, которые характеризовались снижением всех изученных фагоцитарных показателей, что свидетельствует об угнетении функциональной активности СФМ.

Применение общепринятых препаратов у больных ХОБЛ на фоне ХНХ, имеет положительное влияние на иммунологические показатели, но не обеспечивает нормализации изученных показателей. Поэтому можно считать патогенетически оправданным применение в комплексе терапевтических мероприятий современных иммуноактивных препаратов.

Выводы

1. У больных ХОБЛ на фоне ХНХ имеется существенное угнетение всех проанализированных показателей ФАМ, особенно ФЧ и ИП, что свидетельствует о незавершеном процессе фагоцитоза.

2. Применение общепринятых препаратов у больных ХОБЛ на фоне ХОБЛ, имеет положительное влияние на иммунологические показатели, но не обеспечивает нормализации изученных показателей.

3. Применение только общепринятой терапии не обеспечивает иммунологического гомеостаза, что может быть основанием для изучения целесообразности включения современных иммуноактивных препаратов в комплекс лечения больных ХОБЛ на фоне ХНХ.

Литературы

1. *АйсановЗ.Р., Калманова Е.Н. Бронхиальная обструкция и гипервоздушность легких при хронической обструктивной болезни легких. Практическая пульмонология. 2016; 2: 9-18.*

2. *Ватутин Н.Т., Смирнова А. С., Тарадин Г. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиника и лечение. Архивъ внутренней медицины. 2015; 6 (26): 3-13.*

3. *Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. 4-е изд. Киев, Полиграф Плюс, 2010. с.552. ISBN 978-966-8977-09-1*

4. *. Евсейчик Е.С., Потапова И.И. Хроническая обструктивная болезнь: современные подходы к диагностике и лечению с учетом коморбидности: практическое пособие для врачей. Гомель: 2019. с.24*

5. *Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга. Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. с. 170.*

6. *Кнышова В. В., Веремчук Л. В., Шейкина А. И. Взаимосвязь метаболических нарушений и функционального состояния печени при хроничес-*

ком некалькулезном холецистите. Вестник новых медицинских технологий. 2011; XVIII (3): 36-9.

7. Козлова Н. М., Тюрюмин Я. Л., Кулинский В. И., Галеев Ю. М. Метаболические изменения в крови и функциональное состояние гепато-билиарной системы при хронических холециститах. Сибирский медицинский журнал. 2009;8: 32-37.

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

9. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика. СПб.: Невский проспект, 2010. с. 224. ISBN: 978-5-9717-0964-0

10. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации (ред. Л.Л. Громашевской). Киев: МЗ Украины, 1990. с. 64.

11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных. Лабораторное дело. 1990; 9: 27-9.

12. Cherepii, N., Rasputina L. Diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice: hypodiagnostics or hyperdiagnostics. Eureka: Health Sciences. 2017; 3: 65-72.

Резюме

Петизина О.Н., Саламех К.А. *Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне хронического некалькулезного холецистита.*

Было обследовано 58 больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне хронического некалькулезного холецистита. Изучены показатели системы фагоцитирующих макрофагов у ХОБЛ на фоне ХНХ. Установлено, что проведение общепринятой терапии у больных ХОБЛ на фоне ХНХ, имеет определенное положительное влияние на изученные иммунологические показатели, в частности на показатели ФАМ, но не вызывают их полной нормализации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический некалькулезный холецистит, общепринятое лечение, система фагоцитирующих макрофагов.

Summary

Petizina O.N., Salameh K.A. *Indicators of the macrophage phagocytic system in patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of chronic non-calculous cholecystitis.*

We examined 58 patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of chronic non-calculous cholecystitis. The indicators of the system of phagocytic macrophages in COPD against the background of CNH were studied. It was found that conventional therapy in patients with COPD against the background of CNH has a certain positive effect on the studied immunological parameters, in particular, on the FAM parameters, but does not cause their complete normalization.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-calculous cholecystitis, conventional treatment, phagocytic macrophage system.

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

УДК: 612.017.1:[616.24-002-072+616.36-003.826

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОМ СЕКРЕТЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Я.А. Соцкая, А.В. Ермоленко
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Исследованияня, которые существуют на сегодняшнийй день, свидетельствуют о исключительной роли цитокинов (ЦК), как системы, которая контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности организма, в патогенезе ХОБЛ [10, 17]. Изестно, что провоспалительные ЦК в очаге воспаления дают нейротропные эффекты, инициируют усиленную экспрессию молекул адгезии на поверхности эпителиальных и эндотелиальных клеток бронхолегочного аппарата [2, 16]. Суммарный эффект этих процессов выражается в активации нейтрофилоцитов и моноцитов, повышении их адгезивных свойств, дегрануляции, выделении свободных кислородных радикалов и протеаз. В свою очередь повышенный уровень генерации нейтрофилоцитами активных форм кислорода может приводить к повреждающему их действию на ткань легких [12, 15].

У больных с тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у которых прослеживаетсяся четко выраженный системный характер воспалительного ответа, бактериальные эндотоксины и провоспалительные ЦК, особенно ФНП-α, и некоторые интерлейкины – ИЛ-1α, ИЛ -6, ИЛ -8, могут играть существенную роль в прогрессировании воспалительно-некротического процесса при хронических заболеваниях печени невирусного ґенеза [1, 8]. То есть, на фоне хронической патологии печени, провоспалительные факторы, которые принимают участие в патогенезе воспалительных изменений в легких при ХОБЛ, увеличивают свое деструктивное действие на печень. Например, при стеатозе печени (СП) наблюдается повышенная чувствительность гепатоцитов к токсическому действию ФНП-α и

других провоспалительных ЦК [11]. Кроме того, представляется также интересной, выявленная клиницистами закономерность, что острые воспалительные заболевания (то есть патологические процессы, при которых обязательно продуцируется высокий уровень провоспалительных ЦК), как правило, тяжело протекают и часто вызывают осложнения (например, абсцессы легких при пневмонии) именно на фоне стеатоза печени [2, 14].

Цель исследования – изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных ЦК в БАС больных ХОБЛ, сочетанной с СП.

Материалы и методы исследования

В условиях пульмонологического отделения Республиканской клинической больницы г. Луганска было обследовано 68 больных ХОБЛ в возрасте 25-56 лет. Среди обследованных мужчин было – 42 (61,8%), женщин – 26 (38,2%). Во всех случаях больные находились в клинике по поводу ХОБЛ. Среднетяжелое течение ХОБЛ було констатировано у 58 (85,3%) обследованных пациентов, тяжелое – у 10 (14,7%). Все пациенты были разделены на 2 группы: I група (35 больных) с ХОБЛ и II группа (33 больных), у которых заболевание было сочетанно с СП. Группы были рандомизированны по возрасту, полу, степени тяжести течения ХОБЛ. Верификация диагнозов и степень тяжести течения ХОБЛ осуществлялась на основании эпидемиологических, клинико-лабораторных, серологических, бактериологических исследований, данных рентгенологического исследования легких и ультразвукового исследования печени, согласно с опубликованными критериями [6, 7]. Для исключения хронических заболеваний печени вирусной этиологии, у всех пациентов ХОБЛ с СП, с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови определяли маркеры вирусного гепатита. Пациенты, у которых были выявлени маркеры вирусного гепатита, в исследование не включались.

Основными симптомами ХОБЛ были общеинтоксикационный и бронхообструктивный синдром, сухие хрипы в легких.

У всех включенных в исследование больных II группы были выявлены ультразвуковые признаки СП (повышенная эхогенность паренхимы, размытый сосудистый рисунок, нечеткая визуализация диафрагмального контура печени) [4], у 14 (42,4%) пациентов была диагностированна гепатомегалия. Клинические проявления основного заболевания у больных с СП сопровождались общеинтоксикационным, бронхообструктивным и астено-невроти-

ческим (слабость, нарушение сна, повышенная утомляемость, раздражительность, эмоциональная лабильность и др.) синдромами, а также умеренно выраженными признаками хронического поражения печени. У 36,4% было чувство горечи во рту, тяжести или боли в правом подреберье, у 21,2% определялась субиктеричность склер.

Все пациенты получали общепринятую медикаментозную терапию, что включала антибактериальное, дезинтоксикационное, мукорегуляторное и симптоматическое лечение [3, 6].

Дополнительно к общепринятому клинико-лабораторному обследованию, всем больным, в первые и последние 2-3 дня пребывания в стационаре, в полученном во время диагностической или лечебной фибробронхоскопии, по стандартной методике БАС [9] определяли концентрацию провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНПα, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных ЦК (ИЛ-4 та ИЛ-10). Подсчитывали индексы Мащенко (ИМ): ИМ-1, как соотношение оппозиционных пулов ЦК, в частности, ИЛ-1β/ИЛ-10 и ИМ-2, как соотношение ФНПα/ИЛ-10. Для определения цитокинового профиля БАС использовали сертифицированные тест-системы производства НПО "Протеиновый контур" (РФ-СПб), а именно ProCon ИЛ-1β, ProCon ИЛ-2, ProCon TNFα, ProCon ИЛ-6, ProCon ИЛ-8, ProCon ИЛ-4, ProCon ИЛ-10. Исследование концентрации ЦК проводилось твердофазным ИФА на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе иммуноферментном анализаторе PR 2100 [5], соответственно с инструкциями фирмы-производителя.

Результаты исследования были сопоставлены с концентрацией ЦК в БАС, полученного при обследовании 25 практически здоровых особ, тождественных по возрасту и полу.

Полученные нами данные обрабатывали статистически на персональном компьютере AMD Athlon™ 64 3200+ с использованием стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows professional^{xp}, Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica.

Полученные результаты и их обсуждения

При изучении системы ЦК БАС было установлено что в острый период основного заболевания, у больных ХОБЛ без хронической патологии печени сочетанной с СП, имели место вероятные изменения концентрации, как провоспалительных так и противовоспалительных ЦК (табл.1). В сравнении с группой практически здоровых лиц, среди обследованных нами больных, в БАС

отмечалось повышение уровня ИЛ-1β: у больных I группы этот показатель составлял – 14,5±3,4 пг/мл, во II группе – 26,21±4,12 пг/мл (у практически здоровых особ 0,02±0,001 пг/мл, P<0,05). Сравнительный анализ уровня ИЛ-1β у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и сочетанную с СП, свидетельствовал, что больше выраженный сдвиг концентрации этого показателя, имел место у пациентов, у которых ХОБЛ протекала сочетанно с хронической патологией печени. Так, концентрация ИЛ-1β в БАС, при поступлении в стационар, во II группе в середнем в 1,8 раз (P<0,05) была выше, чем значенние аналогичного показателя у больных I группы, то есть, у пациентов без сопутствующей хронической патологии печени. При изучении уровня другого пула провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-2, также было констатировано увеличение его концентрации в БАС у больных обоих групп, что находились под нашим наблюдением. Уровень ИЛ-2 в I группе составлял 10,9±2,1 пг/мл, во II группе – 18,40±2,48 пг/мл (у практически здоровых особ 1,6±0,2 пг/мл, P<0,05). При межгрупповом сравнении, концентрация ИЛ-2 у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы и СП в середнем в 1,7 раза (P<0,05) также была выше, чем значение аналогичного показателя у больных без сопутствующей хронической патологии печени. При поступлении в стационар, у всех больных наблюдалось также повышение в БАС концентрации ФНПα, соответственно, 11,5±2,4 пг/мл и 19,2±2,8 пг/мл (у практически здоровых особ 0,04±0,005 пг/мл, P<0,05). Сравнительный анализ уровня ФНПα у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и сочетанную с СП, убедительно свидетельствовал, что более выраженный сдвиг концентрации этого показателя, имел место у пациентов II группы. Так у последних, уровень ФНПα в БАС, в среднем в 1,7 раза (P<0,05) был выше, чем в группе больных у которых отсутствовала какая либо хроническая патология со стороны печени. Сдвиг уровня других провоспалительных ЦК, что определялся нами в БАС, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8, в остром периоде ХОБЛ, у больных обоих групп, что были под нашим наблюдением, имел аналогичную направленность. То есть, в сравнении с референтной нормой концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8, у обследованных I группы увеличивалась составляя, соответственно, 57,5±12,4 пг/мл и 245,4±20,87 пг/мл, во II группе – 134,8±21,8 пг/мл и 361,7±50,7 пг/мл (у практически здоровых лиц 1,50±0,12 пг/мл, P<0,05 и 1,04±0,24 пг/мл, P<0,05). При межгрупповом сравнении, концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8, в биологическом субстра-

те, что узучался, у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы и СП в середнем, соответственно, в 2,3 (P<0,05) и 1,5 раза (P<0,05) превышала уровень этих ЦК в бронхоальвеолярном пространстве в случаях, когда ХОБЛ протекала без какой-либо сопутствующей хронической патологии печени. Таким образом, при изучении цитокинового профиля БАС, в острый период ХОБЛ, было установлено что у больных обоих групп, в биологическом субстрате который узучался, происходило увеличение уровня пула провоспалительных ЦК. Эти изменения были больше выраженны у пациентов II группы, которые наблюдались нами, а именно, при наличии сопутствующей хронической патологии печени, в частност СП. То есть, в остром периоде ХОБЛ сопутствующая хроническая патология печени, способствовала увеличению провоспалительной активности БАС.

Анализ уровня пула противовоспалительных ЦК в БАС, в остром периоде ХОБЛ, свидетельствовал об однонаправленности этих изменений у больных обоих групп, что были под нашим наблюдением. В сравнении с группой практически здоровых лиц, среди обследованных нами больных, в БАС отмечалось повышение уровня ИЛ-4: у больных I группы этот показатель составлял – 9,35±1,8 пг/мл, во II группе – 4,86±1,10 пг/мл (у практически здоровых лиц 0,04±0,01 пг/мл, P<0,05). Но сравнительный анализ концентрации ИЛ-4 у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и сочетанной с СП, свидетельствовал, что его уровень у последних в среднем в 1,9 раза (P<0,05) был ниже, чем значение аналогичного показателя у больных I группы, то есть, у пациентов без сопутствующей хронической патологии печени. При изучении уровня другого пула противоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-10, также было констатировано увеличение его концентрации в БАС у больных обоих групп, что были под нашим наблюдением. Уровень ИЛ-10 в I группе составлял 7,98±1,10 пг/мл, во II группе – 5,20±0,78 пг/мл (у практически здоровых лиц 0,07±0,01 пг/мл, P<0,05). Но при межгрупповом сравнении, концентрация ИЛ-10 у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы и СП в середнем в 1,5 раза (P<0,05) также была ниже, чем значения аналогичного показателя у больных без сопутствующей хронической патологии печени. То есть, в остром периоде ХОБЛ сопутствующая хроническая патология печени, способствовала уменьшению противовоспалительной активности БАС.

Таблица

Уровень ЦК в БАС больных ХОБЛ $(\bar{x} \pm m)$.

Показатель, который анализировался	Практически здоровые лица (n=25)	Группы больных	
		Основная (n=35)	Сопоставления (n=34)
ИЛ-1β (пг/мл)	0,02±0,001	14,5±3,4* 2,97±0,68*)^	26,21±4,12*)# 7,56±1,42*)^)#
ИЛ-2 (пг/мл)	1,6±0,2	10,9±2,1* 3,12±0,45*)^	18,40±2,48*)# 6,12±1,31*)^)#
ФНПα (пг/мл)	0,04±0,005	11,5±2,4* 2,45±0,21*)^	19,2±2,8*)# 7,23±1,34*)^)#
ИЛ-6 (пг/мл)	1,50 ±0,12	57,5±12,4* 8,45±1,83*)^	134,8±21,8*)# 24,85±5,72*)^)#
ИЛ-8 (пг/мл)	1,04±0,24	245,4±20,87* 38,7±6,3*)^	361,7±50,7*)# 78,61±15,84*)^)#
ИЛ-4 (пг/мл)	0,04 ±0,01	9,35±1,8* 1,84±0,15*)^	4,86±1,10*)# 3,75±0,87*)#
ИЛ-10 (пг/мл)	0,07±0,01	7,98±1,10* 1,75±0,34*)^	5,20±0,78*)# 3,45±0,72*)#
ИМ-1	0,26±0,06	1,86±0,25* 1,54±0,12*	4,98±0,84*)# 2,14±0,0,46*)^
ИМ-2	0,54±0,04	1,52±0,31* 1,35±0,31*	3,37±0,27*)# 1,97±0,27*)^

Примечание: 1. числитель – во время поступления в стационар; знаменатель – при виписке из стацаонара; 2. * – P<0,05 в сравнении с практически здоровыми особами; 3. ^ – P<0,05 в группе до и после проведенного лечения; 4. # – P<0,05 достоверные межгрупповые отличия.

Соответственно с изменениями в БАС, в острый период ХОБЛ, уровня провоспалительных и противовоспалительных ЦК, были констатированы изменения и коэффициентов, которые характеризуют соотношение оппозиционных их пулов, то есть провоспалительных и противовоспалительных ЦК. Например, в сравнении с референтной нормой, среди обследованных нами больных, наблюдалось увеличение ИМ-1: у больных I группы этот коэффициент составлял – 1,86±0,25, во II группе –

4,98±0,84 (у практически здоровых лиц 0,26±0,06, P<0,05). Однако, сравнительный анализ ИМ-1 у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и сочетанную с СП, свидетельствовал, что значение этого коэффициента у последних в середнем в 2,7 раза (P<0,05) было выше, чем значение аналогичного соотношения провоспалительных и противовоспалительных ЦК у больных I группы. Аналогичные изменения были выявлены нами при расчете другого коэффициента соотношения провоспалительных и противоспалительных ЦК в БАС, в частности, ИМ-2. Так, в сравнении с группой практически здоровых лиц, значение этого коэффициента, у обследованных I и II группы увеличивалось составляя, соответственно, 1,52±0,31 и 3,37±0,27 (у практически здоровых лиц 0,54±0,04, P<0,05). При межгрупповом сравнении, величина коэффциента, который изучался, у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы и СП в середнем в 1,7 раза (P<0,05) превышала значение ИМ-2 в случаях когда ХОБЛ протекала без какой-либо сопутствующей хронической патологии печени. Выше приведенные изменения коэффициентов соотношения провоспалительных и противовоспалительных ЦК, свидетельствуют про существенное преобладание провоспалительной активности БАС в этот период обследования. Кроме того, хроническая патология печени негативно влияет на соотношение провоспалительных и противовоспалительных пулов ЦК, увеличивая провоспалительную активность БАС в остром периоде ХОБЛ.

В условиях общепринятой терапии ХОБЛ у больных I и II группы мы наблюдали положительную динамику клинических проявлений заболевания – уменьшение выраженности или исчезновение общеинтоксикационного, бронхообструктивного и астено-невротического синдромов. Аускультативное исследование легких констатировало уменьшение интенсивности хрипов или их отсутствие. При повторном определении уровня ЦК, то есть, после завершения курса общепринятой терапии, у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и сочетанной с СП (II группа) нами были отмечены положительные ирзменения цитокинового профиля БАС. Однако, в условиях общепринятой терапии у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и с сочетанной патологтей, динамика улучшения нарушенных показателей была разной. При сопоставлении результатов исследования ЦК в группах

обследованных пациентов с аналогичными показателями у практически здоровых лиц, восстановление некоторых показателей цитокинового профиля бронхоальвеолярного пространства не происходило совсем, а имела место только положительная динамика изменений этих величин. Так, у больных ХОБЛ как без сочетанной хронической патологии печени, так и с СП, в сравнении с острым периодом заболевания, до момента выписки из стационара регистрировалось снижение концентрации провоспалительных ЦК в БАС. В частности, содержание ИЛ-1β и ИЛ-2, в сравнении с первичным исследованием, уменьшалось у обследованных I группы, в середнем, соответственно, в 4,9 раза (P<0,05) и 3,5 раза (P<0,05), во II группе, соответственно, в 3,5 раза (P<0,05) и 3,0 раза (P<0,05). Полного восстановления этих ЦК у пациентов обоих групп после окончания лечения не происходило. Однако, даже при выписке из стационара, у больных II группы, в сравнении с I группой, в БАС сохранялась более высокая концентрация этих пулов провоспалительных ЦК. Уровень ИЛ-1β и ИЛ-2 у больных ХОБЛ, сочетанной с СП, в сравнении с I группой в среднем, соответственно, в 2,5 раза (P<0,05) и 1,96 раза (P<0,05) был выше. При выписке из стационара, у всех больных наблюдалось также вероятное уменьшение в БАС концентрации ФНПα: в I группе концентрация этого показателя, в сравнении с острым периодом ХОБЛ, уменьшалась в середнм в 3,5 раза (P<0,05), в группе сопоставления в 2,7 раза (P<0,05). Сравнительный анализ уровня ФНПα у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и сочетанной с СП, убедительно свидетельствовал, что менее выраженные позитивные изменнения концентрации этого показателя, до момента выписки из стационара, имели место у пациентов II группы. Так у последних, уровень ФНПα в БАС, в середнем в 2,95 раза (P<0,05) был выше чем в группе больных у которых отсутствовала какая-либо хроническая патология со стороны печени. Изменения уровня других пулов провоспалительных ЦК, что определялось нами в БАС, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8, после завершения лечения, у больных обоих групп, что находились под нашим наблюдением, имели аналогичную направленность. То есть, полного восстановления этих ЦК в обоих группах при выске из стационара, так же, не определялось. Хотя, в сравнении с острым периодом ХОБЛ, концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8, у обследованных I группы, уменьшалась в среднем, соответственно, в 6,8 раза (P<0,05) и 6,3 раза (P<0,05), во II группе – в 5,4 раза (P<0,05) и 4,6 раза (P<0,05). При межгрупповом сравнении, концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8, в

биологическом субстрате, что изучался, у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы и СП в среднем, соответственно, в 2,9 (P<0,05) и 2,0 раза (P<0,05) превышала уровень этих ЦК в бронхоальвеолярном пространстве, в случаях, когда ХОБЛ протекала без какой-либо сопутствующей хронической патологии печени. Следовательно, при изучении цитокинового профиля БАС, после окончания лечения ХОБЛ, было установлено, что у больных с сочетанной патологией бронхолегочной системы и хроническим поражением печени, в биологическом субстрате, что изучался, сохранялась более существенная провоспалительная активность БАС.

Анализ уровня пула противоспалительных ЦК в БАС, при выписке из стационара, свидетельствовал про однонаправленность этих изменений у больных обоих групп, что были под нашим наблюдением. Полного восстановления уровня противовоспалительных ЦК в обоих группах при выписке из стационара не наблюдалось. Но менее выраженные положительные изменения концентрации этих ЦК, точно также, отмечались при наличии сопутствующей хронической патологии печени. Так в сравнении с острым периодом ХОБЛ, концентрация пула противовоспалительных ЦК ИЛ-4 и ИЛ-10, у обследованных I группы, после завершения общепринятой терапии , уменьшался в среднем, соответственно, в 4,5 раза (P<0,05) и 4,3 раза (P<0,05), во II группе – в 1,6 раза (P<0,05) и 1,5 раза (P<0,05). При межгрупповом сравнении, концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10, у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы и СП в среднем, соответственно, в 2,0 (P<0,05) и 1,97 раза(P<0,05) превышала уровень этих ЦК в бронхоальвеолярном пространстве, в случаях, когда ХОБЛ протекала без какой-либо сопутствующей хронической патологии печени. Хотя, соответственно с изменениями в БАС, после завершения общепринятой терапии, уровень провоспалительных и противовоспалительных ЦК, вероятное уменьшение коэффициентов ИМ-1 и ИМ-2 было констатировано только у больных II группы, соответственно, в 2,3 раза (P<0,05) и 1,7 раза (P<0,05). В I группе наблюдалась только тенденция к уменьшению этих коэффиентов. Полного восстановления показателей ИМ-1 и ИМ-2, в группах, которые были под нашим наблюдением, до момента выписки из стационара, так же, не произошло. Следовательно, в условиях общепринятой терапии, у этой категории больных, БАС сохраняет увеличенную провоспалительную активность, что заслуживает внимания в плане дальнейшей коррекции этих изменений.

Таким образом, у больных ХОБЛ, сочетанной с СП, хроническое поражение печени невирусного ґенеза, в остром периоде ХОБЛ, оказывает отягощающее действие на цитокиновий профиль БАС, способствуя более выраженному увеличению в бронхоальвеолярном пространстве уровня провоспалительных и уменьшению противовоспалительных ЦК, нарушению соотношения оппозиционных их пулов в сторону увеличения провоспалительной активности. Общепринятая терапия ХОБЛ не обеспечивает существенного улучшения содержания провоспалительных и противовоспалительных пулов ЦК в БАС. Отсутствие полного восстановления цикокинового профиля БАС у реконвалесцентов может свидетельствовать о том, что даже на фоне клинического выздоровления, сохраняется активность механизмов, которые обуславливают эти изменения.

Выводы

1. Клиническая картина ХОБЛ, сочетанной с СП, характеризуется наличием общеинтоксикационного, бронхообструктивного и астено-невротического синдромов, а так же умеренно выраженных признаков хронического поражения печени.

2. У больных с сочетанной патологией бронхолегочной системы и хроническим поражением печени (ХОБЛ и СП) были выявлены значительные изменения цитокинового профиля БАС за счет увеличения в бронхоальвеолярном пространстве уровня провоспалительных и уменьшения противовоспалительных ЦК, нарушение соотношения их оппозиционных пулов в сторону увеличения провоспалительной активности.

3. В условиях общепринятой терапии у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и сочетанной с СП выявлен различный темп улучшения показателей цитокинового профиля БАС. У больных с сочетанной патологией бронхолегочной системы и хроническим поражением печени темп улучшения содержания провоспалительных и противовоспалительных ЦК был более медленный и полного восстановления цитокинового профиля после проведенной терапии не происходило.

4. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным в дальнейшем для определения взаимосвязей между разными цепями патогенеза сочетанной патологии, в частности ХОБЛ и хронической патологии печени невирусного ґенеза, проведенние исследования содержания ЦК в сыворотке крови.

Литература

1. *Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М. Стан системи цитокінів у хворих на хронічні гепатити з низьким ступенем активності запального процесу в тканині печінки // Матеріали XV з'їзду терапевтів України, Київ, 21 – 23 травня 2004 року. – Київ, 2004. – С.116-117.*
2. *Великая О.В., Провоторов В.М. Состояние защитных функций легких у больных пневмонией с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В // Клин. мед. – 2007. – № 10. – С.34-37.*
3. *Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г. и др. // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – №1. Т8. – С.54-86.*
4. *Ильченко А.А. Заболевание печени и желчевыводящих путей. – М.:Анахарфис, 2006. – 148 С.*
5. *Кашкин П.К. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 11. – С.21-32.*
6. *Клінічні протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» Наказ Міністерства охорони здоров'я від 19.03.2007 № 128.*
7. *Павлов Ч. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // Врач. – 2007. – №10. – С.24-28.*
8. *Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №3 (23). – С.88-95.*
9. *Bronchoalveolar lavage: performance, sampling procedure, processing and assessment / Rennard S.I. et al. // Eur.Respir. J. Suppl. – 1998. – Vol.26. – P.13-15.*
10. *Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to severe community-acquired pneumonia / Chieh-Liang Wu. et al. // J. Formos. Med. Assoc. – 2006. – Vol. 105, N. 1. – P.49-55.*
11. *Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // Hepatology. – 2006. – Vol.43, Suppl 1. – P.99-112.*
12. *Molecular Inflammatory Responses Measured in Blood of Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia / Ferna´ndez-Serrano S. et al. // Clinical and diagnostic laboratory immunology. – 2003. – Vol. 10, N. 5. – P.813-820.*
13. *Neutrophil apoptosis, activation and anti-infl ammatory cytokine response in granulocyte colony-stimulating factor-treated patients with community-acquired pneumonia / Droemann D. et al. // Respiration. – 2006. – Vol.73. – P.340-346.*
14. *Short-term Prognosis of Community-Acquired Bacteremia in Patients with Liver Cirrhosis or Alcoholism: A Population-Based Cohort Study / Linderoth G. et al. // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2006. – Vol. 30, Issue 4. – P.636-641.*

15. *Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity / Antunes G., Evans S.A., Lordan J.L., Frew A.J. // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 20. – P.990-995.*

16. *Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: effects of treatment with a β-lactam versus a fluoroquinolone / Calbo E. et al. // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2008. – Vol. 52, N. 7. – P.2395-2402.*

17. *Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis / John A. et al. // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167, N. 15. – P.1655-1663.*

Резюме

Соцкая Я.А., Ермоленко А.В. *Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярном секрете больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной со стеатозом печени.*

В статье проанализировано содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ЦК) в бронхоальвеолярном секрете (БАС) у больных с хронической обструктивной болезью легкиз (ХОБЛ), сочетанной со стеатозом печени (СП). Установлено, что хроническое поражение печени невирусного генеза оказывает отягощающее действие на цитокиновый профиль БАС. В условиях общепринятой терапии у больных ХОБЛ без хронической патологии печени и сочетанной со СП обнаружен разный темп улучшения показателей цитокинового профиля БАС. У больных с сочетанной патологией бронхолегочной системы и хроническим поражением печени темп улучшения содержания провоспалительных и противовоспалительных ЦК, был более медленный и полного восстановления цитокинового профиля, после проведенной терапии, не происходило.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, стеатоз печени, бронхоальвеолярный секрет, цитокины.

Summary

Sotskaya Ya. A. Ermolenko A. V. *Content of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the bronchoalveolar secretion among patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hepatic steatosis.*

In the article peculiarities content of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines (CK) in the bronchoalveolar secretion (BAS) among patients with chronic obstructive pulmonary disease (CHOPD) in combination with hepatic steatosis (HS) were analyzed. Negative influence of chronic pathology of the liver, in particular HS, among patients with CAP on cytokines profile of the BAS was established. In the conditions of the generally accepted therapy of CAP, among patients in combination with HS were identified the different rate of improvement of indexes cytokines profile of the BAS. Among patients with pathology of bronchopulmonary system in combination with chronic hepatic injury, rate of improvement of maintenance of proinflammatory and anti-inflammatory CK were slower and complete renewal of cytokines profile of the BAS after completion of treatment were not occurred.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hepatic steatosis, bronchoalveolar secretion, cytokines.

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

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

УДК 519.23.617.7(477.61)

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ г. РОВЕНЬКИ, ЛНР

И.А. Березкина, И.Н. Приземина, П.Т. Зюбанова
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Показатели офтальмологических заболеваний среди населения г. Ровеньки по данным официальной статистики дают возможность оценивать состояние их здоровья и являются одним из необходимых условий для планирования мероприятий по оказанию медицинской помощи, диспансеризации, профилактической работы. В условиях сложной эпидемиологической обстановки, вызванной инфекцией COVID-19, работа медицинских учреждений изменилась. На первом плане – борьба с атипичной инфекцией органов дыхания и её осложнениями. Но при этом состояние глазных заболеваний у населения и их лечение остаётся актуальным [1,2].

Цель нашей работы – изучение и анализ трендов динамических показателей офтальмологических заболеваний среди взрослого населения г. Ровеньки за шестилетний период с 2015 г. по 2020 г., а также по имеющимся статистическим данным составление краткосрочных прогностических моделей распространенности и заболеваемости офтальмологических болезней с помощью двухпараметрического линейного экспоненциального сглаживания по методу Хольта.

Материалы и методы исследования

Для решения данной задачи были использованы официальные статистические данные отчетов по офтальмологической службе посещаемости глазных кабинетов среди взрослого населения г. Ровеньки за 2015-2020 год. Для анализа данных и построения краткосрочных прогностических моделей использовали статистический пакет STATISTICA 10 for Windows.

Полученные результаты и их обсуждение

Наглядное представление динамики уровней временных рядов по имеющимся официальным статистическим данным посещаемости глазных кабинетов представлены диаграммой (рис. 1).

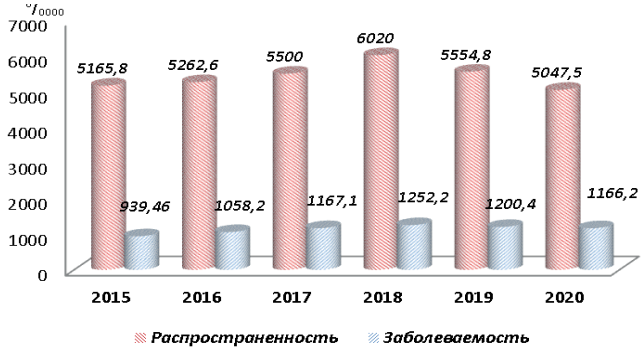

Рис. 1 Динамические показатели офтальмологических заболеваний среди взрослого населения г. Ровеньки за период 2015 – 2020г. на 100 тыс. насел.

Как следует из представленной диаграммы, данные посещаемости глазных кабинетов всех посещений по поводу заболеваний практически в пять раз превышают статистические данные с впервые выявленным диагнозом.

Основные показатели динамики развития заболеваемости по нозологии среди взрослого населения г. Ровеньки представлены таблицей 1.

Для более удобного анализа таблицы 1, показатели заболеваний с впервые выявленным диагнозом визуализированы в виде диаграммы. Данные заболеваемости по представленным нозологиям распределились следующим образом (рис. 2):

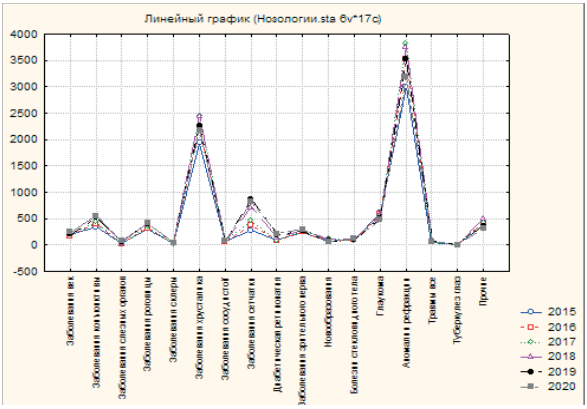

Рис. 2 Показатели заболеваний с впервые выявленным диагнозом по нозологиям на 100 тыс. насел.

Таблица 1

Динамические показатели по обращаемости в глазные кабинеты с впервые выявленным диагнозом по нозологиям среди взрослого населения г. Ровеньки

	Структура заболеваемости офтальмологическими болезнями					
	2015 (%)	2016 (%)	2017 (%)	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)
Заболевания век	2,5	2,0	2,2	2,4	2,1	2,6
Заболевания конъюнктивы	4,4	4,7	4,6	5,5	5,4	6,0
Заболевания слезных органов	0,4	0,2	0,2	0,4	0,7	0,8
Заболевания роговицы	4,0	3,6	3,7	4,0	4,2	4,5
Заболевания склеры	0,4	0,4	0,3	0,5	0,4	0,5
Заболевания хрусталика	24,9	25,6	25,8	24,3	23,7	23,8
Заболевания сосудистой	1,0	0,8	0,9	0,7	0,8	1,0
Заболевания сетчатки	3,5	4,3	4,8	7,2	9,1	8,9
Диабетическая ретинопатия	1,3	1,0	0,9	1,4	2,0	2,3
Заболевания зрительного нерва	3,2	2,8	2,8	2,7	2,7	3,3
Новообразования	0,8	0,7	1,3	1,1	0,8	0,7
Болезни стекловидного тела	1,5	1,1	0,9	1,2	1,0	1,3
Глаукома	7,8	6,7	5,9	5,6	5,3	5,2
Аномалии рефракции	38,6	40,5	40,4	37,3	36,9	34,8
Травмы всего	0,7	0,7	0,6	0,8	0,7	0,7
Туберкулез глаз	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Прочие	4,7	4,7	4,5	5,0	3,8	3,4

Из анализа рис. 2., лидирующими заболеваниями среди нозологий являются: заболевания хрусталика, заболевания сетчатки и аномалии рефракции.

Анализируя показатели динамики развития офтальмологических заболеваний среди взрослого населения г. Ровеньки за 2015-2020 год отмечаем, что количество посещений офтальмологических кабинетов с проблемами зрения возрастает. Уменьшение количества посещений, начиная с 2019 года, связано с тем, что с марта 2020 года, в связи с объявлением всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) о пандемии болезни COVID-19, вызываемой коронавирусом

нового типа и с целью недопущения распространения коронавирусной инфекции – чрезвычайной санитарно-противоэпидемической комиссией (ЧСПК) были введены ограничительные мероприятия, связанные с карантинными мерами. Поэтому показатели снижения заболеваемости и распространенности болезней органов зрения населения г. Ровеньки за 2020 год по вышеуказанной объективной причине являются очевидными. Однако, несмотря на карантинные мероприятия, анализ структуры глазных болезней за вышеуказанный период, показал увеличение количества заболеваний сетчатки в 2,5 раза. Сравнивая показатели заболеваемости 2015 г. с показателями 2020 г. зафиксирован рост заболеваемости конъюнктивы среди населения в 1,4 раза, слезных органов в 2 раза. Заболеваемость диабетической ретинопатией увеличилась в 1,8 раза.

Для выявления роста или падения в целом тренда офтальмологических заболеваний среди всего взрослого населения г. Ровеньки за 2015-2020 год и построения краткосрочной прогностической модели, был выбран метод двухпараметрического линейного экспоненциального сглаживания по методу Хольта с использованием программы Statistica 10.0. Однако надо помнить, что не существует универсальных методов прогнозирования на все случаи жизни. Выбор метода прогнозирования и его эффективность зависят от многих условий, и в частности от требуемой длины или времени прогнозирования [6,7]. За последний 2020 год мы исключили данные показателей, так как было выше сказано, они не отражают объективную обращаемость и заболеваемость этой патологией в связи с принятыми карантинными мерами за последний год.

Метод Хольта используется для прогнозирования временных рядов, когда есть тенденция к росту или падению значений временного ряда и, что важно для нашего случая с ограниченным количеством данных. Мы выбрали метод Хольта без сезонной компоненты и при отсутствии аддитивной и мультипликативной составляющей [8,9].

В отличие от простого экспоненциального сглаживания с одной сглаживающей константой (параметром) данная процедура сглаживает одновременно анализируемые данные и тренд с использованием двух различных констант сглаживания (параметров) α, γ.

Эффективность модели прогноза по методу Хольта определена с помощью «поиска по сетке» значений коэффициентов сглаживания ряда данных α, коэффициентов сглаживания тренда γ с рассчитанными характеристиками: *средней ошибки; абсолютной*

средней ошибки; суммы квадратов отклонения; средние квадраты; процент средней ошибки; процента абсолютной средней ошибки [10]. Для наших двух моделей (зарегистрировано всего и зарегистрировано впервые), поиск оптимальных параметров представлен таблицей 2.

Таблица 2

Таблица поиска параметров по сетке

Зарегистрировано всего

Parameter grid search (Smallest abs. errors are highlighted) (prognoz 5)
Model: Linear trend, no season ; S0=906,9 T0=65,22
FAKT

Model Number	Alpha	Gamma	Mean Error	Mean Abs Error	Sums of Squares	Mean Squares	Mean % Error	Mean Abs % Error
1	0,100000	0,100000	17,76053	49,93138	14500,90	2900,181	1,360315	4,342109
2	0,100000	0,200000	17,52415	50,34000	14881,46	2976,293	1,341707	4,377234
3	0,100000	0,300000	17,27746	50,74850	14866,52	2973,305	1,322252	4,412358
4	0,100000	0,400000	17,02070	51,15671	15056,28	3011,256	1,301967	4,447470
5	0,100000	0,500000	16,75409	51,56449	15250,93	3050,186	1,280872	4,482555
10	0,200000	0,100000	14,23280	52,28767	15328,37	3065,673	1,079461	4,551427
6	0,100000	0,600000	16,47785	51,97169	15450,65	3090,131	1,258985	4,517603
7	0,100000	0,700000	16,19222	52,37817	15655,64	3131,128	1,236325	4,552599
11	0,200000	0,200000	13,64589	53,04067	15757,13	3151,427	1,032871	4,616458
8	0,100000	0,800000	15,89741	52,78378	15866,05	3173,210	1,212911	4,587534

Зарегистрировано впервые

Parameter grid search (Smallest abs. errors are highlighted) (prognoz 5)
Model: Linear trend, no season ; S0=5117, T0=97,25
FACT1

Model Number	Alpha	Gamma	Mean Error	Mean Abs Error	Sums of Squares	Mean Squares	Mean % Error	Mean Abs % Error
1	0,100000	0,100000	83,73418	162,6355	290033,7	58006,74	1,346077	2,810343
2	0,100000	0,200000	83,45549	163,8890	292310,4	58462,08	1,340904	2,832560
3	0,100000	0,300000	83,14631	165,1512	294604,2	58920,85	1,335193	2,854942
4	0,100000	0,400000	82,80708	166,4214	296917,4	59383,47	1,328954	2,877484
5	0,100000	0,500000	82,43822	167,6996	299251,8	59850,36	1,322194	2,900180
6	0,100000	0,600000	82,04019	168,9853	301606,7	60321,34	1,314920	2,923024
7	0,100000	0,700000	81,61340	170,2783	303983,1	60796,62	1,307141	2,946010
10	0,200000	0,100000	74,24352	174,7184	304499,2	60899,83	1,177462	3,027967
8	0,100000	0,800000	81,15829	171,5782	306404,0	61280,81	1,298864	2,969133
9	0,100000	0,900000	80,67529	172,8848	308844,7	61768,93	1,290096	2,992387

В результате проведенного анализа как видим из таблицы 2, наиболее приближенным к фактическим данным является прогноз по моделям с параметрами (*Alpha*=0,1 и *Gamma*=0,1) при ср. абс.% ошиб. равными 2,81% и 4,34%. Наиболее эффективным показателем точности прогноза является *средняя абсолютная относительная ошибка*. Интерпретация оценки точности прогноза на основе данного показателя представлена таблицей 3.

Таблица 3

Показатели точности прогноза

Ср. абс.% ошиб.	Точность прогноза
< 10	Высокая точность
10 – 20	Хорошая точность
20 – 50	Удовлетворительная точность
> 50	Не удовлетворительная точность

Прогнозируемые временные ряды обращаемости в глазные кабинеты всех посещений по поводу офтальмологических заболеваний и с впервые выявленным диагнозом среди взрослого населения г. Ровеньки при выборе наиболее эффективных моделей на последующие пять лет имеет тенденцию к повышению (рис 3., рис.4).

Выводы

В результате проведенного анализа динамики показателей посещаемости глазных кабинетов с впервые выявленным диагнозом и всех обращений по поводу заболеваний среди взрослого населения г. Ровеньки за (2015-2020 г.) был составлен краткосрочный прогноз.

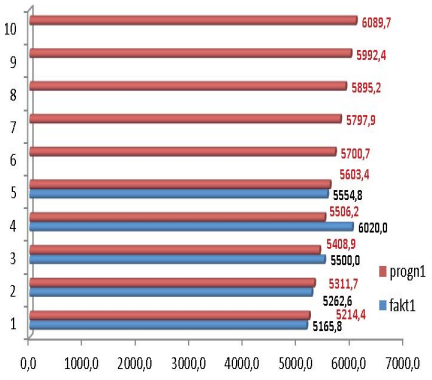

Рис. 3 Диаграмма интенсивных показателей офтальмологических болезней (распространенность) и их прогнозируемые значения ($^0/_{0000}$)

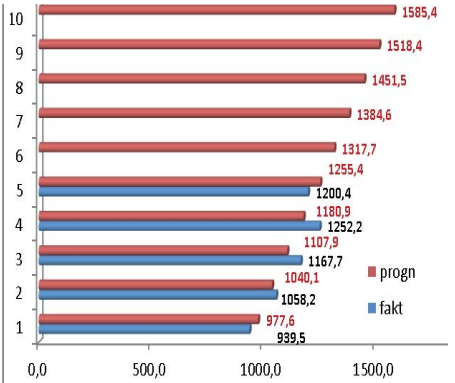

Рис.4 Диаграмма интенсивных показателей офтальмологических болезней (заболеваемость) и их прогнозируемые значения ($^0/_{0000}$)

Представленный метод анализа временных рядов (распространенность и заболеваемость) средствами статистического пакета Statistica имеют тенденцию к повышению.

При анализе трендов первичной заболеваемости и распространенности требуется углубленное изучение обстоятельств приведших к росту показателей. По нашему мнению одна из весомых причин это чрезмерное использование компьютерной техники, что требует проведения различных профилактических мероприятий по сохранению зрения среди населения. При анализе офтальмологических заболеваний по данным обращаемости следует помнить, что она не отражает истинную картину состояния здоровья населения, так как полностью зависит от обращаемости населения. На обращаемость, в свою очередь, оказывает влияние доступность медицинской помощи, медицинская активность населения и другие факторы. Кроме того, в настоящее время население имеет возможность получать медицинскую помощь, помимо территориальных, в ведомственных учреждениях, частных клиниках и у частнопрактикующих врачей.

Заболеваемость и распространенность офтальмологических заболеваний по данным обращаемости зависит и от квалификации врачей. Поэтому этот вид патологии в территориальных учреждениях имеет лишь местную, организационную роль. Наиболее точные, полные и исчерпывающие данные об общей заболеваемос-

ти дают специальные медицинские осмотры, которые должны дополнять сведения по данным обращаемости.

Литература

1. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е. Клиническая офтальмология. М. 2011. М. 2011. с. 380.

2. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. Национальное руководство. Офтальмология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 97-100.

3. Астахов Ю.С., Ангелопуло Т.В., Джалиашвили О.А. Глазные болезни для врачей общей практики: Справочное пособие. СПб.; 2001: 147-150.

4. Федоров С.Н., Ярцева Н.С., Исманкулов А.О. Глазные болезни: Учебник для студентов мед.ВУЗов. М., 2005.с. 432.

5. Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бугакова Н.С., Гельвановский М.И. и др. Российский статистический ежегодник 2017. Стат. сб./Росстат. М. 2017: 88-90.

6. Садовникова Н.А., Шмойлова Р.А. Анализ временных рядов и прогнозирование. М.: МФПУ Синергия, 2016. с.152.

7. Тарасова С.А. Прогнозирование в клинической медицине. Инновации в науке: сб. ст. по матер. XXX междунар. науч.-практ. конф. Часть II. Новосибирск: СибАК, 2014.

8. Бахвалов Н.С. Численные методы. М.: Наука, 2006. с. 631.

9. Боровиков В.П., Ивченко, Г.И.; Прогнозирование в системе Statistica в среде Windows. М.: Финансы и статистика, 2006. с. 542.

10. Многомерный статистический анализ с использованием «STATISTICA» StatSoft, Inc. (2021). Электронный учебник по статистике. М.: StatSoft. Режим доступа: http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm.

11. Кендалл М., Стьюарт А.. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М.: Наука, 1976. с.736.

Резюме

Березкина И.А., Приземина И.Н., Зюбанова П.Т. *Статистический анализ динамических показателей офтальмологических заболеваний среди взрослого населения г. Ровеньки, ЛНР*

В статье представлен статистический анализ динамики развития офтальмологических заболеваний среди взрослого населения г. Ровеньки. Построена прогностическая модель в статистическом пакете STATISTICA 10, позволяющая прогнозировать динамику офтальмологических заболеваний на последующий краткосрочный период.

Ключевые слова: статистический анализ, динамические ряды, офтальмологические заболевания, прогнозирование.

Summary

Prizemina I.N., Berezkina I.A., Zyubanova P.T. *Statistical analysis of dynamic data of ophthalmic diseases among the adult population of Rovenki, LPR*

The article presents a statistical analysis of the dynamics of the development of ophthalmological diseases among the adult population of Rovenki. A prognostic model has been built in the statistical package STATISTICA 10, which makes it possible to predict the dynamics of ophthalmic diseases for the next short period.

Key words: statistical analysis, time series, ophthalmic diseases, forecasting.

Рецензент: д.мед.н., профессор А.Д. Луговсков

УДК 616.24-002+616.329-008

К ВОПРОСУ О СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

А.С. Бисов, Г.П. Победенная
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Внебольничная пневмония (ВП) широко распространена в развитых странах и относится к числу наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний, составляя более 2 % всех случаев госпитализации [1]. Факторами риска тяжелого течения пневмоний являются коморбидные состояния, ожирение, наличие вирусо-бактериальных ассоциаций у пациентов. Неблагоприятный исход ВП определяют пожилой возраст, вредные привычки, позднее обращение за медицинской помощью, тяжесть заболевания и многочисленные осложнения пневмонии, а по причине коморбидных состояний – употребление антибиотиков и метронидазола. Последний часто встречается в различных схемах лечения ГЭРБ в ассоциации с хеликобактерной инфекцией [2].

Сходные основные факторы риска при обоих заболеваниях, такие как статус курения, прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, нейролептики, употребление алкоголя, пожилой возраст обеспечивают сосуществование и взаимоотягощение симптомов ГЭРБ и ВП. В структуре мультиморбидности на долю ГЭРБ приходится 4,9%, к тому же установлена тесная связь ГЭРБ с возрастом и сопутствующей патологией [3]. Так, в исследованиях M. Sandu и соавт. (2013), основанных на результатах анкетирования, ГЭРБ была выявлена у 40,9% пациентов, страдавших болезнями органов дыхания [4].

ГЭРБ является самым распространенным заболеванием пищевода. Проведенные эпидемиологические исследования оказывают, что проявления ГЭРБ отмечают около 20% населения [5]. Симптомы ГЭРБ периодически испытывают 40–50% взрослого населения, а заболеваемость ею за последние 15 лет существенно возросла и составляет на настоящий момент 5 на 1000 населения в год, что, с полным правом, позволяет отнести ГЭРБ к социально значимым заболеваниям XXI в. [6]. Счита-

ется, что ежедневно симптомы ГЭРБ испытывают до 10% населения, еженедельно – 30%, ежемесячно – 50% взрослого населения. Наряду с пищеводными симптомами, выделяют и внепищеводные проявления ГЭРБ. При этом истинную распространенность ГЭРБ достаточно трудно оценить, поскольку лишь около четверти больных ГЭРБ обращаются за помощью к врачу [7], недооценивая значение пищеводной симптоматики заболевания и его внепищеводных проявлений. ГЭРБ является известной причиной неспецифических респираторных заболеваний с преимущественным или, нередко, единственным проявлением респираторных клинических симптомов. Среди последних выделяют синдромы с доказанной ассоциацией (синдром рефлюксного кашля, синдром рефлюксного ларингита, синдром рефлюксной астмы, синдром рефлюксных эрозий зубов) и имеющие вероятную ассоциацию: фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз. Описаны внепищеводные проявления ГЭРБ, которые включают не только хронический кашель, болезни органов дыхания, но и пневмонию [8, 9,10]. Так, популяционное когортное исследование продемонстрировало, что риск возникновения пневмонии у лиц с ГЭРБ на 48 % выше, чем у лиц без ГЭРБ. При этом риск пневмонии не зависит от возраста, пола, социального статуса и сопутствующих заболеваний, однако, женщины молодого возраста с ГЭРБ все-таки имеют более высокий риск пневмонии. Этот риск повышает употребление ингибиторов протонной помпы короткими курсами, хотя сами ингибиторы повышают риск развития пневмонии у лиц с ГЭРБ [11].

При Covid-19 выраженность симптомов рефлюкса отмечена у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, а индекс рефлюкса более 13 баллов коррелировал с неблагоприятным исходом заболевания[12].

Клиническими проявлениями пневмонии являются респираторные симптомы. Бронхолегочный синдром доминирует в клинической картине ГЭРБ и проявляется хроническим непродуктивным кашлем; симптомами бронхиальной обструкции (приступообразный непродуктивный кашель, возникающий или усиливающийся в положении лежа, при приеме ряда лекарственных препаратов и продуктов; экспираторная одышка или удушье); синдромом Мендельсона (рецидивирующие пневмонии, возникающие вследствие аспирации желудочного содержимого) [13]. ГЭРБ нередко является причиной длительного кашля у пациента с перенесенной

пневмонией. Другие клинические особенности пневмонии, сочетанной с ГЭРБ, нуждаются в изучении с целью эффективного воздействия на все симптомы, сопровождающие такое сочетание и все осложнения, которые эти симптомы могут спровоцировать.

Общепризнано, что течение, развитие осложнений, исходы и прогноз заболеваний с присутствием воспалительного компонента в определенной степени зависят от состояния иммунного статуса организма [14]. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением пневмонии отмечено увеличение числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических (CD8+) и натуральных киллерных клеток (CD56+). Напротив, тяжелое течение ВП сопровождается иммунной недостаточностью по клеточному типу со снижением числа зрелых CD3+-лимфоцитов, CD4+-клеток (Т-хелперов), иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, при одновременном снижении уровня В-лимфоцитов (CD19+), на фоне повышения числа натуральных киллеров CD56+. Эти изменения иммунного ответа у пациентов с тяжелой формой ВП свидетельствуют о неадекватности иммунного ответа организма пациента [15].

Наряду с изменениями в клеточном звене, течение заболевания характеризовалось нарушениями гуморального иммунитета, о чем свидетельствовало снижение в сыворотке крови IgA и IgG (p<0,05), увеличение IgM и ЦИК (p<0,05). [16].

Течение заболевания у больных ВП сопровождалось угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов крови. У этих больных, по сравнению со здоровыми, оказались сниженными количество фагоцитирующих клеток и их поглотительная активность (p<0,05). При этом в разгар заболевания у больных ВП повышались показатели НСТ-теста (p<0,05), что свидетельствовало об активации внутриклеточных антибактериальных систем [17].

Состояние иммунной системы определяет характер цитокинового ответа у пациентов с пневмонией. Цитокины регулируют иммунопоэз и действуют на все звенья иммунной системы, выступая как основные медиаторы иммунного ответа. С их помощью осуществляются иммунные реакции, направленные на элиминацию инфекционного агента, поврежденных структур и восстановление постоянства внутренней среды [17].

У больных с нетяжелым и очаговым течением заболевания отмечалась равноценная активация оппозиционных пулов цитокинов в

начале заболевания (IL-2, 4, 6, 8, TNFα) и затем с повышением IL-2, 4 и снижением содержания IL-6, 8 и TNFα в динамике. Напротив, тяжелое течение и долевое поражение легочной ткани сопровождалось дисбалансом цитокинового звена в виде увеличения содержания IL-6, IL-8, TNFα и снижения IL-2, IL-4 (в сравнении с показателями больных с легким течением), отсутствии повышения противовоспалительного IL-10. Учитывая важнейшую регуляторную роль IL-2, IL-4 (синтезируемых соответственно Th1, Th2 лимфоцитами), можно предположить недостаточную межклеточную активацию специфических факторов клеточного звена иммунитета у больных с тяжелым течением ВП , приводящую к усугублению инфекционного процесса. Ведущим цитокином, регулирующим функции фагоцитов, является IL-8, который выступает в роли хемотактического фактора, способствующего активации нейтрофилов. При этом, содержание IL-8 в сыворотке крови прямо зависит от объема поражения легочной ткани. У пациентов с адекватным ответом на проводимую терапию определялось повышение содержание IL-8, что характерно для системных воспалительных процессов, в то время, как в группе пациентов с затяжной пневмонией определялись пониженные значения IL-8 [18]. Показатели основных классов иммуноглобулинов в начальном периоде ВП также характеризовались более низкими значениями, что позволяет предположить в патогенезе осложненного течения пневмоний наличие других компонентов воспаления, обладающих более агрессивными свойствами: иммунокомплексного и аутоиммунного [19]. При исследовании иммунорегуляторных субстанций у больных ВП было установлено снижение, по сравнению со здоровыми, уровня ИФН-γ [20].

Именно недостаточность клеточного и гуморального механизмов иммунитета и дисбаланс цитокинового звена у больных ВП определяет тяжесть течения данного заболевания.

Следует отметить, что данные по состоянию иммунной системы у пациентов с ГЭРБ немногочисленны, что, очевидно, связано с редкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью при данной патологии, если нет осложнений. Имеющаяся информация чаще характеризует осложненные формы ГЭРБ - эрозивную и пищевод Баррета.

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ сопровождаются образованием широкого спектра биологических медиаторов, включающих в себя вазоактивные

амины и пептиды, компоненты системы комплемента, протеолитические ферменты, цитокины, факторы роста, хемокины. Среди ключевых медиаторов воспаления при ГЭРБ сегодня рассматривают Th1-воспалительные и Th2-противовоспалительные цитокины, активные формы кислорода (АФК), а также активность ядерного фактора транскрипции NF-kB.

При эрозивной форме ГЭРБ отмечено снижение относительных показателей общей популяции Т-лимфоцитов (CD3) наряду с дисбалансом субпопуляций Т-клеток с возрастанием абсолютного и относительного количества супрессоров (CD8), тогда как показатели хелперной части лимфоцитов (CD4) соответствовали таковым при хроническом гастрите. Отмечалось достоверное снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 по сравнению со здоровыми при неизменных абсолютных и относительных значениях В-лимфоцитов. Данные изменения численного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток устранялись на фоне адекватной терапии больных с одновременным улучшением показателей иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Субпопуляция естественных киллеров ЕК (CD16) была высокой при обострении и снизилась в процессе лечения [21].

Цитокины являются одними из основных медиаторов воспалительных реакций, в том числе и при ГЭРБ. Так, при рецидивах ГЭРБ в течение 3 лет, несмотря на проводимую терапию, у пациентов выявлен высокий тканевой уровень ИЛ-8 – мощного хемоаттрактанта и активатора лейкоцитов и других неиммунных клеток. Немаловажную роль в развитии ГЭРБ играет ИЛ-1β, один из главных активаторов иммунных и неиммунных клеток. Установлено, что высокий уровень тканевого ИЛ-1β является предиктором торпидного течения ГЭРБ, в особенности при наличии продолжительного кислого рефлюкса [22, 23]. В ответ на выброс ИЛ-6, ИЛ-8, у больных ГЭРБ активируются фибробласты, что ускоряет фиброгенез пищевода. А у пациентов с пищеводом Барретта, даже несмотря на проводимую терапию, преобладает Th2-иммунный ответ, что приводит к увеличению продукции ИЛ-4 и ИЛ-10, что может предопределять аутоиммунные системные воспалительные реакции у пациентов, утяжеляя течение заболевания и ухудшая его прогноз.

Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-8, ФНО-α и ИФН-γ) при ГЭРБ выявлялись достоверно повышенными более, чем в 2 раза. При этом увеличение содержания в сыворотке крови изучаемых цитокинов коррелировало с тяжестью эзофагита.

Установлено, что при ГЭРБ нарушается баланс между клеточным и гуморальным звеньями специфического иммунного ответа. Это объясняется детерминацией иммунного ответа при различных поражениях пищевода при ГЭРБ различными видами макрофагов – М1 или М2: при развитии эрозивной формы ГЭРБ активируется Th1-звено иммунного ответа, при развитии пищевода Барретта – Th2. В свою очередь, макрофаги участвуют в продукции не только провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, но также и факторов транскрипции (NF-kB, ТФР-β), фосфолипидов и активных форм кислорода (superoxide radical anions, singlet oxygen, hydrogen peroxide), определяющих направленность иммунного ответа организма в целом [24].

Помимо макрофагов, источником воспалительных медиаторов, в том числе и при ГЭРБ, могут выступать Т-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, которые играют роль «агрессивных клеток», способных ослаблять межклеточные контакты и разрушать соседние клетки не только с помощью прямого физического контакта, но и за счет вы деления специальных растворимых медиаторов-цитокинов.

Важную роль в купировании воспалительного процесса при ВП играет не только специфический, но и неспецифический иммунитет. Иммунная функция нейтрофилов при пневмонии главным образом ассоциируется с фагоцитозом и продукцией цитотоксических компонентов, в том числе нитроксидных и кислородных радикалов, и образованием внеклеточных ловушек, что обусловливает прямое бактерицидное воздействие клеток. В дебюте воспаления нейтрофилы запускают цепную реакцию с выделением бактерицидных веществ и формируют локальный дисбаланс с преобладанием эффекторной функции. Помимо того, что эти клетки являются продуцентами цитотоксических бактерицидных веществ, они могут оказывать влияние на иммунитет путем инициации процесса транскрипции генов, кодирующих синтез широкого спектра компонентов, в том числе цитокинов и молекул-контроллеров [25, 26].

В фазу разрешения воспаления после элиминации бактерий происходит апоптоз рекрутированных клеток с последующим фаго-

цитозом макрофагами остатков бактерий и деструктурированных клеток. Если активированные нейтрофилы не удаляются из инфильтрата, персистенция таких клеток приводит к повреждению окружающих тканей, что в дальнейшем провоцирует развитие острого респираторного дистресс-синдрома [27, 28]. У больных ВП при тяжелом течении заболевания повышается содержание в периферической крови CD64+ -популяция нейтрофилов, которое коррелирует с повышенным уровнем С-реактивного белка [29, 30]. При этом ВП у коморбидных пациентов способствует более высокой интенсивности респираторных симптомов, индексу коморбидности, уровня С-реактивного белка и содержание ИЛ-6 и TNF-α в крови, низким спирометрическим параметрам [31].

Даже на фоне адекватной терапии ВП у большинства больных с тяжелым течением заболевания, сохранялись нарушения Т-лимфоцитарного звена. Одним из патогенетически значимых моментов в формировании осложнений при пневмонии является подавление гуморальных факторов защиты (В-лимфопения, снижение иммуноглобулинов M, G), при этом стандартная терапия способствует улучшению показателей гуморального иммунитета, однако, при клиническом выздоровлении нормализации их показателей, к сожалению, не происходит, что обеспечивает длительный восстановительный период системы иммунитета для пациента [32].

Оксидативный стресс вносит негативный вклад в течение ВП: АФК усиливают провления воспалительного процесса с повышением продукции провоспалительных цитокинов, хемоатрактантов, угнетают клеточное звено иммунной системы, нарушают фагоцитарную активность инициируют апоптоз альвеолоцитов [33]. ВП способствует усугублению не только системного оксидативного стресса, но и нитрозивного с повышением метаболитов оксида азота как в крови, так и в конденсате выдохнутого воздуха [34].

Однако, основные особенности сочетанного течения и патогенетические моменты коморбидности ВП и ГЭРБ остаются неизученными. Нуждаются в разработке и эффективные методы лечения указанного сочетания для улучшения результатов лечения больных с сочетанием ВП и ГЭРБ.

Литература

1. *Trotter C.L., Stuart J.M., George R. et al. Increasing hospital admissions for pneumonia. 2008. P.33.*

2. *Shajmuratov R. I., Vizel' A.A. Factor analysis of the deaths of community-acquired pneumonia. Mater. XXVI Nat. Congress on Respiratory Diseases. 2018. P.115. (In Russ.) Шаймуратов Р. И., Визель А.А Факторный анализ летальных исходов внебольничной пневмонии. Матер. XXVI Нац. Конгресса по заболеваниям органов дыхания. 2018. С. 115.*

3. *Christopher Harrison Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America .2017.*

4. *Sandu M., Barboi O., Drug V. et al. Gastroesophageal reflux disease in respiratory disorders.J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28 (Suppl. 31): 513.*

5. *Nizov A.A., Ermachkova A.N., Abrosimov V.N., Ponomareva I.B. Comprehensive assessment of the severity of COPD at the outpatient clinic. Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova. 2019. Vol. 27, № 1. P. 59-65. (In Russ.) Низов А.А., Ермачкова А.Н., Абросимов В.Н., Пономарева И.Б. Комплексная оценка степени тяжести ХОБЛ на амбулаторно-поликлиническом приеме. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №1. С. 59-65.*

6. *Ljamina S.V., Maev I.V., Kalish S.V. Features of the functional activity of the macrophage link of immunity in GERD depending on the type of refluctate: in vitro. Therapeutic archive. 2018. №2. P. 19-23. (In Russ.) Лямина С.В., Маев И.В., Калиш С.В. Особенности функциональной активности макрофагального звена иммунитета при ГЭРБ в зависимости от типа рефлюктата: in vitro .Терапевтический архив. 2018. №2. С. 19-23.*

7. *Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. RZHGGK.2020. P.4. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГГК. 2020. С.4.*

8. *Solidoro P., Patrucco F., Fagoonee S. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view. Minerva Med. 2017. P.4.*

9. *Sidwa F., Moore A., Alligood E., Fisichella P. Surgical Treatment of Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. World J Surg. 2017. P.10.*

10. *Fisichella PM., Andolfi C., Orthopoulos G. Evaluation of Gastro-esophageal Reflux Disease. World J Surg. 2017. P.7.*

11. *Hsu W., Lai C., Wang Y. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease. 2017. P.12.*

12. *Ivashkin V. T., Zol'nikova O.Ju., Ohlobytin A.V. et al. New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2020.P.30. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Зольникова О.Ю., Охлобытин А.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и*

система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020.С.30.

13. Larina V. N., Bondarenkova A.A., Lunev V.I., Golovko M.G. Extra-esophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease, as manifestations of polymorbidity.2019.P.5. (In Russ.) Ларина В. Н., Бондаренкова А.А., Лунев В.И., Головко М.Г. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,как проявления полиморбидности.2019. С.5.

14. Maev I.V.,Ljamina S.V., Kalish S.V., Malysheva E.V et al. Functional activity of alveolar macrophages in patients with bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease. Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia.2013. P.43. (In Russ.) Маев И.В.,Лямина С.В., Калиш С.В., Малышева Е.В. и др. Функциональная активность альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздрава России. 2013. С.43.

15. Mavzjutova G.A., Muhamadieva L.R., Fazlyeva R.M. Clinical approach to immunocorrection in community-acquired pneumonia. Medical advice.2011. P.63. (In Russ.) Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. Клинический подход к иммунокоррекции при внебольничных пневмониях. Медицинский совет. 2011. С.63.

16. Muhamadieva L.R., Mavzjutova G.A., Fazlyeva R.M., Amirova G.F., Kamaeva Je.R. Immunological aspects of the pathogenetic therapy of community-acquired pneumonia. Russian journal of immunology. 2015. P.30. (In Russ.) Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Амирова Г.Ф., Камаева Э.Р. Иммунологические аспекты патогенетической терапии внебольничной пневмонии. Российский иммунологический журнал.2015. С.30.

17. Kozlova I.V., Pahomova A.L., Kvetnoj I.M. Bronchial asthma and GERD with reflux esophagitis: clinical and morphological features of combined pathology. Experimental and clinical gastroenterology.2014. № 106 (6). P.33-37. (In Russ.) Козлова И.В., Пахомова А.Л., Кветной И.М. Бронхиальная астма и ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом: клинические и морфологические особенности сочетанной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 106 (6). С. 33–37.

18. Markelova E.V., Gel'cer B.I., Korjavchenkova I.V., Kostjushko A.V. The state of the cytokine system in nosocomial pneumonia. Cytokines and inflammation.2003.P.19. (In Russ.) Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова И.В., Костюшко А.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях. Цитокины и воспаление.2003.С.19.

19. Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Taraco A.G. Relevant cytokines in the management of community-acquired pneumonia. Curr. Infect. Dis. Rep. 2016. P.10.

20. Naushirvanov O.R., Nigmatullin R.H., Kutuev Z.Z., Mirhajdarov A.M Free radical oxidation, immunological reactivity and their relationships in commu-

nity-acquired pneumonia. Bulletin of modern clinical medicine.2020. T. 13.P.28-32. (In Russ.) Наширванов О.Р., Нигматуллин Р.Х., Кутуев З.З., Мирхайдаров А.М. Свободнорадикальное окисление, иммунологическая реактивность и их взаимосвязи при внебольничной пневмонии. Вестник современной клинической медицины. 2020. Т. 13.С.28–32.

21. Kozlova I.V., Lipatova T.E., Shuman Mohamad Al Trad Impaired immune homeostasis in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Bulletin of VolGMU.2006.P.28. (In Russ.) Козлова И.В., Липатова Т.Е., Шуман Мохамад Ал Трад Нарушение иммунного гомеостаза при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищеводе Барретта. Вестник ВолГМУ. 2006.С.28.

22. Evsjutina Ju.V., Truhmanov A.S. A new look at the problem of gastroesophageal reflux disease, refractory to treatment with proton pump inhibitors. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.2014.P.9. (In Russ.) Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. С.9.

23. Cheng L., Cao W., Behar J., Fiocchi C., Biancani P., Harnett K.M. Acid-induced release of plate-let-activating factor by human esophageal mucosa induces inflammatory mediators in circular smooth muscle.J Pharmacol. Exper. Ther.2006. P.26.

24. Ljamina S.V., Maev I.V., Kalish S.V. et al. Features of the functional activity of the macrophage link of immunity in GERD depending on the type of refluctate: in vitro. Therapeutic archive.2018. №2. P.19-23. (In Russ.) Лямина С.В., Маев И.В., Калиш С.В. и др. Особенности функциональной активности макрофагального звена иммунитета при ГЭРБ в зависимости от типа рефлюктата: in vitro. Терапевтический архив. 2018. №2. С. 19-23.

25. Moorthy A.N., Rai P., Jiao H., Wang, S., Tan K.B. Capsules of virulent pneumococcal serotypes enhance formation of neutrophil extracellular traps during in vivo pathogenesis of pneumonia. Oncotarget.2016.

26. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regu-lation of innate and adaptive immunity.Nature Rev. Immunol.2011. P.8.

27. Zmijewski J.W., Lorne E., Zhao X., Tsuruta Y., Sha Y. Xammatory effects of hydrogen peroxide in neutrophil activation and acute lung injury. Respir. Crit. Care Med. 2009. P.8.

28. Gonzales J., Austin J., Lucas R., Verin A. The acute respiratory distress syndrome: mechanisms and per-spective therapeutic approaches.ьVasc. Med.2015.P.2.

29. Habib S.F., Mukhtar A.M., Abdelreheem H.M., Khorshied M.M., Sayed E.R. Diagnostic values of CD64, C-reactive protein and procalcitonin in ventilator-associated pneumonia in adult trauma patients: a pilot study.Clin.Chem.Lab.Med.2016. P.5.

30. De Jager C.P, Wever P.C., Gemen E.F., Kusters R. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia.2012.

31. Amirova Je. F., Farhutdinov U.R., Mirhajdarov U.R., Kireeva G.M. Clini-

cal features and markers of inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in its combination with community-acquired pneumonia. Proceedings of the Congress.2018.P.181. (In Russ.) Амирова Э. Ф., Фархутдинов У.Р., Мирхайдаров У.Р., Киреева Г.М. Клинические особенности и маркеры воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с внебольничной пневмонией.Сборник трудов конгресса. 2018. С. 181.

32. Stepanova N. A., Vismont F.I. Immunological reactivity disorders (pathophysiological aspects): study guide allowance. Minsk: BSMU.2010.P.24. (In Russ.) Степанова Н. А., Висмонт Ф.И. Нарушения иммунологической реактивности (патофизиологические аспекты): учеб.-метод. пособие.Минск : БГМУ. 2010. С.24.

33. Naushirvanov O.R., Nigmatullin R.H., Kutuev Z.Z., Mirhajdarov A.M Free radical oxidation, immunological reactivity and their relationships in community-acquired pneumonia. Bulletin of modern clinical medicine.2020. T. 13.P.28-32. (In Russ.) Науширванов О.Р., Нигматуллин Р.Х., Кутуев З.З., Мирхайдаров А.М. Свободнорадикальное окисление, иммунологическая реактивность и их взаимосвязи при внебольничной пневмонии. Вестник современной клинической медицины. 2020. Т. 13.С.28–32

34. Amirova Je. F., Farhutdinov U.R., Kireeva G.M. Nitric oxide metabolism in chronic obstructive pulmonary disease and its combination with community-acquired pneumonia.2018.P.180. (In Russ.) Амирова Э. Ф., Фархутдинов У.Р., Киреева Г.М. Метаболизм оксида азота при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией. 2018. С. 180.

Резюме

Бисов А.С., Победенная Г.П. *К вопросу о сочетанном течении пневмонии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни***.**

В статье рассмотрены вопросы распространенности пневмонии и ГЭРБ, клинические особенности их сочетания, отмечено негативное влияние ГЭРБ на течение пневмонии. У больных с ВП и ГЭРБ отмечены изменения клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового звена иммунной системы, особенности макрофагального ответа на заболевания, однако, многие аспекты клиники и патогенеза ВП, сочетанной с ГЭРБ остаются неизученными. Изучение такого сочетания даст направления для коррекции выявленных изменений и повышения эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова*: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коморбидность, внебольничная пневмония.*

Summary

Bisov A.S., Pobedyonnaya G.P. *To the question of the combination of pneumonia and gastroesophageal reflux disease.*

The article discusses the prevalence of pneumonia and GERD, clinical features of their combination, noted the negative impact of GERD on the course of pneumonia. In patients with CAP and GERD, changes in cellular and humoral immunity, the cytokine link of the immune system, and features of the macrophage response to diseases were noted; however, many aspects of the clinical picture and pathogenesis of CAP associated with GERD remain unexplored. The study of such a combination will provide directions for correcting the revealed changes and increasing the effectiveness of the therapy.

Key words*: gastroesophageal reflux disease, comorbidity, community-acquired pneumonia.*

Рецензент: к.мед.н., доцент Ю.А. Манищенкова

УДК 316.728: 616 «312».

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЛИЯНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА СОМАТИЧЕСКОЕ И ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Бобык, О.В. Кондуфор, Д.А. Колесников
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»,
ГУ «Луганская республиканская клиническая психоневрологическая больница» ЛНР

Введение

На здоровье человека оказывает влияние множество факторов, среди которых генетическая предрасположенность, образ жизни, факторы внешней среды, личностные особенности, социально-экономические условия и прочие. Однако, как показывают научные исследования последних лет, воздействие образа жизни человека на его здоровье в 2 –2,5 раза выше, чем воздействие других факторов [1; 2; 3]. Анализ данных различных исследований, проведенных с 1990 по 2007 год учеными Российской Федерации, позволил выделить следующие причины, которые оказывают значительное влияние на формирование соматических и психических заболеваний: злоупотребление алкоголем, вредные условия труда, нерациональное питание, недостаточная физическая активность, а так же малая информированность населения о здоровом образе жизни и охране здоровья [3]. Таким образом, здоровье человека, включая как соматический, так и психический компоненты, во многом определяется его образом жизни и жизненными установками.

Целью нашего обзора является изучение влияния образа жизни на психическое и соматическое здоровье человека, что особенно актуально в современных условиях с учётом весьма неоднозначной социально-экономической и военно-политической обстановки в Луганской и Донецкой Народных Республиках.

Полученные результаты и их обсуждение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, здоровый образ жизни — это поведение, направленное на

поддержание и укрепление здоровья в условиях взаимодействия с окружающей средой (социальные, социально-экономические, экологические факторы). То есть для поддержания здорового образа жизни человеку необходимо проявлять определенную активность, выполнять комплекс действий, направленных на сохранение и укрепление здоровья. Комплекс таких действий многие отечественные и зарубежные ученые называют поведением, направленным на сохранение здоровья (health behavior) [1; 2; 4]. Данное поведение, согласно определению Kasland Cobb – это любая деятельность, совершаемая человеком, считающим себя здоровым, с целью предотвращения заболевания или обнаружения его на бессимптомной стадии. Оно включает широкий спектр мероприятий: физическую активность, здоровое питание, лечебно-охранительные и профилактические мероприятия (регулярные профилактические осмотры врачами, вакцинация, использование контрацептивов, гигиена сна), отсутствие вредных привычек (курение, употребление алкоголя) и прочие. Центром по контролю и профилактике заболеваний США было выявлено, что регулярная физическая активность, даже самостоятельное выполнение простых физических упражнений, способствует снижению показателей смертности среди взрослого населения.

Некоторые авторы выделяют отдельные виды поведения, связанного со здоровьем. Например, И.Н. Гурвич выделяет превентивное и протективное поведение [1]. Превентивное поведение предполагает соблюдение режима дня, рациональное питание, занятия спортом, отказ от табакокурения и чрезмерного употребления алкоголя, выполнение правил техники безопасности на работе и прочие. Составляющими протективного поведения, по мнению автора, является прием витаминов или других лекарственных препаратов, назначенных врачом с профилактической целью, иммунизация и др. Так же в научной литературе часто используют понятие «самосохранительное (самозащитное) поведение» (“self-protective behavior”, “self-preservation behavior”) – это вид поведения, который включает в себя меры предосторожности, используемые людьми для уменьшения риска нанесения ущерба своему здоровью или безопасности [1; 2; 4; 22]. Например, в нескольких научных исследованиях по особенностям самосохранительного поведения у мужчин и женщин, было выявлено, что женщины чаще используют информирование о своем

местоположении, избегают нахождения в местах с повышенной опасностью, не выходят из дома ночью, в связи со страхом стать жертвой насилия; мужчины же напротив, прибегают к использованию средств самозащиты [23; 24; 25]. В исследовании Vander Heijden было показано, что меры предосторожности от укусов клещей при посещении леса, парка или сада и профилактику болезни Лайма чаще соблюдали люди, имевшие определенный опыт данной проблемы (знали о возможных последствиях укуса клеща) [26]. На самозащитное поведение могут влиять личностные характеристики, место проживания, «модные тенденции общества», информация из социальных сетей. Тогда такое поведение может приобретать деструктивный характер. Например, озабоченность формами своего тела и соблюдение жестких диет, страсть к обследованиям, лекарственная зависимость и прочие [5]. Особенно сильным является действие деструктивных факторов в больших городах. Существуют специфические варианты обсессивно-компульсивного расстройства, присущие жителям городов. Таким примером может быть «ипохондрия здоровья», когда здоровый образ жизни приобретает характер сверхценной идеи. Может формироваться такой вариант рестриктивного пищевого поведения, как нервная орторексия – навязчивое стремление к правильному питанию только из перечня «правильных разрешенных продуктов» [6]. Составление списка продуктов, как правило, определяется личностными убеждениями, сформированными модными тенденциями городов, часто на основании информации, полученной из социальных сетей, не имеющей научного обоснования. Человек проводит много времени, совершенствуя диету. Дома присутствуют только «правильные», по мнению индивида продукты. Сверхценные пищевые идеи распространяются на ближайшее окружение человека, с нетерпимостью к другим мнениям. «Правильное» питание и посещение спортзала доминируют в системе отношений и могут быть причиной игнорирования значимых событий, таких как день рождения родственников, свадьба друзей, юбилей и прочие.

Также среди видов поведения, оказывающих влияние на здоровье, можно назвать поведение, направленное на борьбу со стрессами. Ежедневно, в том числе и в процессе профессиональной деятельности, человек подвергается микросоциальному окружению, различным стрессовым и социально-психологическим ситуациям. Именно **стресс** является тем фактором, который не только

провоцирует появление новых соматических и психических заболеваний, но и приводит к утяжелению уже имеющихся. Сам стресс является необходимым в жизни каждого человека и, в определенных пределах, оказывает положительное влияние на жизнедеятельность организма (эустресс). Однако, более сильные и длительные переживания, превышающие адаптационные возможности организма, могут привести к значительным функциональным изменениям и впоследствии к развитию патологических состояний. То есть, важное значение имеет уровень стрессоустойчивости человека и индивидуальные способы преодоления различных по силе стрессов. По данным анализа способов преодоления стресса установлено, что чаще всего в качестве стратегий его преодоления человек выбирает: общение с близкими людьми, прослушивание музыки, занятие любимым делом.

Для мониторинга здорового образа жизни профессором S.N. Walker был разработан профиль здорового образа / стиля жизни Health-promoting lifestyle profile (HPLP) [1; 27; 28], который включает оценку шести составляющих здоровьесберегающего поведения. К ним относят: духовный рост, эмоционально стабильные межличностные отношения, рациональное питание, физическую активность, ответственность за свое здоровье, управление стрессом. В данной модели значительное внимание уделено личностным особенностям человека, его эмоциональной сфере, которая является как составляющей здорового образа жизни, так и основой для самого здоровьесберегающего поведения. К основным критериям здорового образа жизни так же можно отнести состояние здоровья человека, качество его жизни; медицинскую и психогигиеническую грамотность [7].

Таким образом, здоровый образ жизни — это не просто деятельность, направленная на сохранение и улучшение здоровья, прежде всего это правильная организация всей жизнедеятельности человека, способствующая сохранению его здоровья. Режим каждого человека должен включать в себя конкретное время для работы, отдыха, приёма пищи, сна [8; 9]. В процессе организации правильного питания нужно учитывать равномерность получаемой и потребляемой энергии, а так же достаточное поступление всех необходимых питательных веществ, витаминов и микроэлементов [10]. Для поддержания нормального функционирования нервной системы важным является полноценный сон. Сон является своего рода торможением, предохраняющим нервную систему от пере-

утомления, именно во сне происходит окончательная переработка всей поступившей за день информации, меняется эмоциональная значимость некоторых событий, снимается нервное напряжение. Важнейшее условие для здорового образа жизни – оптимальная физическая нагрузка. Она включает систематические занятия физическими упражнениями и спортом. Физические упражнения вносят большой вклад в профилактику сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических и других соматических заболеваний. Кроме того, регулярные занятия спортом улучшают психическое состояние человека. Поскольку физические упражнения стимулируют выброс таких нейромедиаторов как серотонин, дофамин и норадрадреналин, происходит уменьшение тревожных и депрессивных симптомов. Так же считается, что чувство эйфории, возникающее после длительной физической нагрузки, появляется благодаря увеличению выработки эндоканнабиноидов. Данные соединения необходимы для нормального функционирования головного мозга и отвечают за ряд жизненно важных функций: регуляцию аппетита, память, обучение и эмоции. В исследовании, опубликованном в British Journal of Sports Medicine, отмечено, что пожилые люди, занимающиеся аэробикой в сочетании с упражнениями на сопротивление, лучше справляются с психологическими тестами на когнитивные функции и логическое мышление [11]. Согласно результатам исследования ученых из университета Питтсбурга, у пожилых людей, совершавших три раза в неделю пешую прогулку, отмечалось увеличение областей префронтальной коры и гиппокампа, отвечающих за планирование и память, что было подтверждено улучшением выполнений соответствующих психологических тестов. Увеличение префронтальной коры и гиппокампа, по мнению ученых, происходит вследствие усиления кровоснабжения данных областей, улучшения обмена веществ и как следствие, повышение активности нейронов. Так же было замечено, что при физических упражнениях резко возрастает уровень BDNF – мозгового нейротрофического фактора, контролирующего рост нервных клеток и формирование новых синапсов. Исследователи из университета Джорджии (США) выявили увеличение выработки после физических упражнений нейропептида галанина в зонах мозга, отвечающих за борьбу со стрессом. Как известно, галанин участвует во многих биологических процессах, включая: ноцицепцию,

регуляцию сна и бодрствования, артериального давления, питания, регуляцию настроения. Недостаток галанина связан с рядом заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия, депрессия, расстройства пищевого поведения и онкологические заболевания.

Основой психического и физического здоровья, как уже было указано, является эмоциональная сфера. Учеными из института Северной Каролины доказано, что у людей, имеющих позитивное восприятие мира, отмечается более высокий иммунитет, здоровый сон, наименьшее количество головных болей [12]. Сильные негативные эмоции приводят к подавлению иммунологических реакций, в частности, повышенной продукции гидрокортизона, изменениям Т-системы иммунитета, что может привести к развитию любой соматической и психической патологии. Например, метаанализ научных статей по онкологии демонстрирует высокую частоту развития рака у исходно здоровых людей, переживших влияние значительных по силе стрессовых факторов [13; 14; 29–34]. G. Rauscher и соавторы исследовали влияние психотравмы онкологического диагноза на женщин, больных раком грудной железы в период от 2 до 3 месяцев после установления диагноза. Отмечалось более агрессивное течение заболевания у женщин, испытывающих сильные эмоции страха, тревоги и изоляции [35]. Одной из причин прогрессирующего течения болезни являлось вызванное депрессивным состоянием повышение выработки катехоламинов, которые способствовали высвобождению злокачественных клеток опухоли и миграции их по организму с возникновением метастазов [15; 16; 36; 37; 38]. Так же эмоциональные нарушения вызывали цитокинэндокринный дисбаланс и способствовали активации генов, ответственных за синтез агентов воспаления и метастазирования, таких как IL-1B, TNF, IL-6, PTGS2, NF-κB и STAT [16; 38; 39].

В развитии различных патологических состояний имеют значение личностные характеристики пациентов, оказывающие влияние на образ жизни и способствующие снижению стрессоустойчивости [17; 18]. Больным хроническими заболеваниями часто характерны такие личностные черты как повышенная рационализация, эмоциональная закрытость и эмоциональный контроль, и даже выйдя из стационара, они выбирают неконструктивные жизненные стратегии, по-прежнему создают опору на внешние объекты или роли (на работе, дома, в семье), а не развивают соб-

ственную индивидуальность и жизненную компетентность [40]. Неблагоприятное воздействие оказывают тревожный тип характера, низкий уровень образования, отсутствие поддержки близких.

Важным является понимание человеком собственных эмоциональных переживаний и переживаний других людей, способность регулировать свои эмоции [19]. Нарушение совладающих со стрессами возможностей приводит к развитию деструктивного поведения, зависимостей, различных психических и соматических заболеваний. Так, по разным данным, от 40 до 75% психических расстройств характеризуются проблемами с регуляцией эмоций [20]. Что особенно актуально в условиях сложной военно-политической ситуации в Луганской и Донецкой Народных Республиках. Повышение стрессогенности в виде мощных потоков информации, изоляции, идеологии высоких достижений предъявляют жесткие требования к психологическим ресурсам жителей республик. Со стороны общества и государства идут завышенные требования на стойкость к психическим нагрузкам, в то время как субъективному благополучию людей, качеству их жизни, наличию положительных эмоций уделяется недостаточное внимание. В результате наблюдается рост тревожно-депрессивных расстройств, профессиональное выгорание, синдромы хронической усталости, что отрицательно сказывается на всем образе жизни. Гратц и Роемер, авторы методики «Трудности регуляции эмоций», выделяют следующие компоненты в структуре правильной регуляции эмоций: осознанность, понимание и принятие эмоций; способность контролировать поведение, связанное с переживанием негативных эмоций; наличие гибких стратегий регуляции эмоций в зависимости от ситуационного контекста. Исследователи указывают на то, что регуляция эмоций характеризуется, прежде всего, изменением интенсивности и продолжительности переживаемой эмоции, а не изменением эмоции как таковой – то есть эмоции модулируются, а не устраняются [21]. Таким образом, при психологически правильной переработке эмоционального конфликта, перевозбуждение снижается ровно настолько, чтобы человек мог контролировать свое поведение, вызываемое эмоцией, в соответствии с имеющейся мотивацией, целями, желаемыми результатами. Только тогда пережитое стрессовое событие может способствовать эмоциональному росту, стремлению к здоровому образу жизни, психическому и физическому благополучию.

Выводы

Каждый человек самостоятельно строит свой образ жизни. Он зависит от личностных характеристик (особенности характера, ценностные ориентации, состояние здоровья) и общих факторов (страна проживания, с ее культурой, природными и экономическими особенностями; уровень образования, социальная принадлежность, доход и прочие). Большое значение приобретает поведение, направленное на сохранение здоровья: отсутствие вредных привычек, физическая активность, соблюдение режима дня, выполнение профилактических мероприятий, регуляция эмоциональных состояний. Обобщая данные научных исследований, можно сделать вывод, что приверженность здоровому образу жизни в значительной степени сокращает возможность развития различных соматических и психических заболеваний.

Литература

1. Петраш М.Д., Муртазина И.Р. Понятие «здоровый образ жизни» в психологических исследованиях. Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология и педагогика. 2018; 8 (2):152-165.

2. Березовская Р.А. Исследования отношения к здоровью: современное состояние проблемы в отечественной психологии. Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология. Социология. Педагогика. 2011. ; 1: 221-226.

3. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать: научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года»: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 592. ISBN 978-5-9704-1435-4

4. Никифоров Г.С. и др. Психология здоровья: учебник для вузов; под ред. Г.С. Никифорова. СПб.: Питер, 2006. с. 607. ISBN 5-318-00668-X.

5. Близнюк А.И. Здоровый образ жизни и здоровье: современное состояние проблемы. Медицинские новости. 2014;4: 31-33.

6. Васильева А.В., Караваева Т.А. Психосоциальные факторы профилактики и терапии невротических расстройств в мегаполисе: мишени интервенций в здоровом городе. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2020; 26: 95-104.

7. Дудченко З.Ф. Обеспечение здорового образа жизни на государственном уровне. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. 2011; 15(1): 87-91.

8. Дружилов С.А. Здоровый образ жизни как целесообразная активность человека. Современные научные исследования и инновации. 2016; 4. [Электронный ресурс]. URL: https://web.snauka.ru/issues/2016/04/66781 (дата обращения: 25.08.2021).

9. Маратова А.М. Здоровый образ жизни - гармония жизни и здоровье человека. Наука и современность. 2013; 22: 16-20.

10. Плещев А.М. Главные составляющие здорового образа жизни. Педагогические науки. 2018; 1: 39-43.

11. Стасевич К. Физическая активность и мозг. Наука и жизнь. 2017; 9: 38-40.

12. Власова А.А., Ротанова В.А., Торопова А.И. Эмоции и здоровье. Современные научные исследования и инновации. 2018; 3 [Электронный ресурс]. URL: https://web.snauka.ru/issues/2018/03/85973 (дата обращения: 25.08.2021).

13. Огоренко В.В. Социально-психологическая характеристика и особенности ранних психопатологических нарушений у больных злокачественными опухолями головного мозга. Український вісник психоневрології. 2011; 2 (19): 59-62.

14. Егикян М.А. Онкологическое заболевание в контексте психогенных факторов. Вестник Костромского государственного университета им. Н. А.Некрасова. Серия Гуманитарные науки. 2014; 4: 67-69.

15. Матреницкий В.Л. Психотравма диагноза, дистресс и депрессия у пациентов как факторы прогрессии онкозаболевания, способы их профилактики и терапии. Клінічна онкологія. 2020; 10 (37): 1-9.

16. Матреницкий В.Л. Забытая психоонкология: о необходимости психотерапии и психосоциальной реабилитации в профилактике рецидивов и метастазов онкозаболеваний. Клиническая онкология. 2018; 8 (1): 46-52.

17. Медведев В.Э. Взаимосвязь личностных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний: соматоцентрические концепции. Архив внутренней медицины. 2014; 15(1): 70-73.

18. Прибытков А.А., Еричев А.Н. Соматоформные расстройства. Часть первая: интегративная модель патологии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2017; 1: 3-10.

19. Белашева И.В. Эмоциональная компетентность в системе психологических факторов изменения здоровья человека. Психологическое здоровье личности: теория и практика: сборник научных трудов по материалам III Всероссийской научно-практической конференции / отв. ред. И. В. Белашева. Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2016: 3-8.

20. Дубровина И.В. Психическое и психологическое здоровье в контексте психологической культуры личности. Вестник практической психологии образования. 2009; 3: 17-21.

21. Падун М.А. Регуляция эмоций и ее нарушения. Психологические исследования. 2015; 8 (39): 5-15.

22. Abraham C., Sheeran P. The Health Belief Model. Predicting health behaviour: research and practice with social cognition models. Open University Press. 2005; 2: 28-80.

23. Lane J., Gover A.R., Dahod S. Fear of violent crime among men and women

on campus: The impactof perceived risk and fear of sexual assault. Violence and Victims. 2009; 24: 172-192.

24. Orchowski L.M., Untied A.S., Gidycz C.A. Reducing risk for sexual victimization: An analysis of the perceived socioemotional consequences of self protective behaviors. Journal of Interpersonal Violence. 2012; 27: 1743-1761.

25. Woolnough A.D. Fear of crime on campus: Gender differences in use of selfprotective behaviors at an urban university. Security Journal. 2009; 22: 40-55.

26. Van der Heijden A., Mulder B.C., Poortvliet P.M. Social-cognitive determinants of the tick check: a cross-sectional study on self-protective behavior in combatting Lyme disease. BMC Public Health. 2017; 17: 900-12.

27. Walker S.N., Schrist K.R., Pender N.J. The health-promoting lifestyle profile: development and psychometric characteristics. Nursing Research. 1987; 36: 76-81.

28. Walker S.N., Hill-Polerecky D.M. Psychometric evaluation of the Health-Promoting Lifestyle Profile. Unpublished manuscript. Nebraska, University of Nebraska Medical Center, 1996: 120-126.

29. Antoni M.H., Lutgendorf S.K., Cole S.W. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. Nat. Rev. Cancer. 2006; 6: 240-248.

30. Chida Y., Hamer M., Wardle J. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? Nat. Clin. Pract.Oncol. 2008; 5: 466–475.

31. Price M.A., Tennant C.C., Smith R.C. The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: Part I. The cancer prone. Cancer. 2001; 91: 679-685.

32. Ioannidou-Mouzaka L., Mantonakis J., Toufexi H. Is prolonged psychological stress an etiological factor in breast cancer? J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1986; 15: 1049-1053.

33. Lehto U.S., Ojanen M., Väkevä A. Noncancer life stresses in newly diagnosed cancer. Support Care Cancer. 2008;16: 1231-41.

34. Cotrufo P., Galiani R. The body of libido and the imploded organ-some reflections on the economy (and on the topography) of libido on people affected by cancer. J. Psychol. Psychother. 2014; 4: 148-157.

35. Rauscher G.H., Umaima A.A., Warnecke R.B. Does psychosocial stress play a role in the etiology of aggressive breast cancer? A cross-sectional study. Cancer Epidemiol. Biomark. 2011; 20: 91-98.

36. Sood A.K., Lutgendorf S.K. Stress Influences on Anoikis. Cancer Prev. Res. (Phila). 2011; 4: 481-85.

37. Moreno-Smith M., Lutgendorf S.K., Sood A.K. Impact of stress on cancer metastasis. Future Oncol. 2010; 6: 1863-81.

38. Raison C.L., Miller A.H. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. Biol. Psychiatry. 2003; 54: 283-294.

39. Cohen L., Cole S.W., Sood A.K. Depressive symptoms and cortisol rhyth-

micity predict survival in patients with renal cell carcinoma: role of inflammatory signaling. PLoS One. 2012; 7: 423- 428.

40. Bleiker E.M., van der Ploeg H.M., Adèr H.J. Personality traits of women with breast cancer: before and after diagnosis. Psychol. Rep. 1995; 76:1139-46.

Резюме

Бобык О. А, Кондуфор О.В, Колесников Д. А. *Современное состояние проблемы влияния образа жизни на соматическое и психическое здоровье (обзор литературы).*

В статье были освящены данные отечественных и зарубежных исследований по влиянию образа жизни на психическое и соматическое здоровье. Дано определение здорового образа жизни, рассмотрены различные виды поведения, связанного со здоровьем. Изучено влияние питания, физических нагрузок, режима дня, гигиены сна на психическое здоровье. Актуализировано значительное влияние на психическое здоровье жителей Луганской и Донецкой Народных Республик стрессовых факторов в виде мощных потоков информации, напряженной военной обстановки, изоляции. Проведен теоретический анализ научных работ и накопленного опыта. Сделаны выводы, что каждый человек самостоятельно строит свой образ жизни. Он зависит от личностных характеристик (особенности характера, ценностные ориентации, состояние здоровья) и общих факторов (страна проживания с ее культурой, природными и экономическими особенностями; уровень образования, социальная принадлежность, доход и прочие). Большое значение приобретает поведение, направленное на сохранение здоровья: отсутствие вредных привычек, физическая активность, соблюдение режима дня, выполнение профилактических мероприятий, регуляция эмоциональных состояний. Согласно анализу данных литературы, приверженность здоровому образу жизни в значительной степени сокращает возможность развития различных соматических и психических заболеваний.

Ключевые слова: образ жизни, психическое здоровье, стрессовые факторы.

Summary

Bobuk O.A., Kondufor O.V., Kolesnikov D.A. *The current state of the problem of the influence of lifestyle on somatic and mental health (literature review).*

The article highlighted the data of domestic and foreign studies on the impact of lifestyle on mental and somatic health. The definition of a healthy lifestyle is given, various types of behavior related to health are considered. The influence of nutrition, physical activity, daily routine, sleep hygiene on mental health was studied. The significant impact on the mental health of residents of the Lugansk and Donetsk People's Republics of stress factors in the form of powerful flows of information, a tense military situation, isolation. The theoretical analysis of scientific works and accumulated experience is carried out. It is concluded that each person independently builds his own way of life.It depends on personal characteristics (character traits, value orientations, health status) and general factors (country of residence with its culture, natural and economic characteristics; educational level, social affiliation, income, and others). Behavior aimed at preserving health acquires great importance: the absence of bad habits, physical activity, adherence to the daily regimen, the implementation of preventive measures, the regulation of emotional states. According to the analysis of literature data, adherence to a healthy lifestyle significantly reduces the possibility of developing various somatic and mental illnesses.

Key words: lifestyle, mental health, stress factors.

Рецензент: д.мед.н., профессор А.Д. Луговсков

УДК 61:001.38

СТАНОВЛЕНИЕ ГИСТОЛОГИИ, КАК НАУЧНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ (ДОМИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПЕРИОД)

С.А. Кащенко, А.С. Кравченко, А.А. Захаров, М.И. Моисеева, С.Н. Семенчук

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Актуальность

Начальный вклад в направлении зарождения таких важных для медицины морфологических дисциплин, как анатомия и позднее гистология, был сделан художниками еще в эпоху Возрождения. Знание особенностей строения человеческого тела привлекало не только врачей, но и людей искусства.

Одним из основоположников анатомии был гениальный итальянский ученый и художник Леонардо да Винчи (Leonardo da Vinci, 1452—1519). Он в числе первых в Европе стал вскрывать и систематически изучать строение человеческого тела. Леонардо да Винчи в своих анатомических рисунках отобразил подлинное строение человеческого тела, отметил некоторые особенности старческого и детского организма. Свои работы он дополнял заметками и описаниями, первым отобразил все части скелета, классифицировал мышцы и применил законы механики для объяснения строения двигательного аппарата. Леонардо да Винчи определил, что сердце – полый мускул, имеющий четыре камеры, а также внедрил новые методы анатомического исследования: промывание органов проточной водой, инъецирование воском желудочков мозга и сосудов, распилы костей и органов. Точность и мастерство его рисунков превосходят не только современные ему работы, но и многие последующие. Примером может служить зарисовка положения плода в матке при ягодичном предлежании (рис.1) [3].

После его смерти все зашифрованные записные книжки и рукописи объемом около 7 тысяч листов унаследовал его ученик, друг и компаньон Франческо Мельци, который систематизировал только то, что имело отношение к искусству. Остальной материал различными

путями попал в частные коллекции и библиотеки Италии и других стран Западной Европы и долгое время не публиковался. Спустя время ученые стали собирать рукописи Леонардо да Винчи, изучать их и систематизировать, и во второй половине XVIII в. было составлено XIII томов. Среди них: «Книга о животных», «О полете птиц», «Анатомические тетради» («Quademi d'Anatomia») и др. Таким образом, труды Леонардо да Винчи по анатомии получили известность только в XVIII в., а изданы еще позднее в Турине (1901г.) [1, 3].

Рис.1. Анатомические зарисовки плода в полости матки. Леонардо да Винчи (1452-1519). Виндзорский замок. Королевская библиотека.

Преобразование анатомии в научную систему связано, с именем Андрея Везалия. Он по праву считается реформатором анатомии. Везалий родился в Брюсселе, закончил Лувенский университет, изучал медицину в Париже и обучался анатомии под руководством Я. Сильвия (1478—1555). В 1537 г. в Падуе Везалий получил степень доктора медицины и стал преподавать анатомию. Везалий жил в эпоху, когда важнейшим авторитетом в области анатомии был Гален. Его труды Везалий хорошо знал, относился к нему с большим уважением, переводил его книги и даже подготовил их к изданию. Однако, анатомируя человеческие трупы, Везалий убедился, что взгляды Галена на строение тела человека во многом ошибочны, так как они основаны на изучении анатомии животных, а не человека. Везалий правильно описал скелет человека, его мышцы и многие внутренние органы, установил отсутствие в сердечной перегородке отверстия, через которое, согласно учению Галена, кровь

должна была проникать из правого желудочка в левый и там контактировать с пневмой, описал клапаны сердца и таким образом создал предпосылки для последующего обоснования кругового движения крови. Свои наблюдения Везалий изложил в анатомических таблицах («Tabulae sex», 1538), включавших 6 гравюр, выполненных талантливым учеником Тициана. Совершенствуя преподавание анатомии, Везалий издал краткий учебник анатомии «Извлечение» («Epitome», 1543) — сокращенную анатомию для обучающихся в анатомическом театре. В 1543г. в издании Иоанна Опорина вышел в свет основополагающий труд Везалия «О строении человеческого тела» в семи книгах «De humani corporis fabrica». Первый том его труда посвящен исследованию костей и суставов, второй — анатомии мышц, третий — кровеносным сосудам, четвертый — периферической нервной системе, пятый — органам брюшной полости, шестой — строению сердца и легких, седьмой — головного мозга и органов чувств. Текст сопровождался 250 рисунками художника Яна (Иоганна) Стефана ван Калькара (рис.2) [3, 4, 5].

В труде Везалия «О строении человеческого тела» не только обобщались достижения в области анатомии за предшествовавшие столетия, Везалий обогатил науку собственными достоверными данными, полученными в результате многочисленных вскрытий человеческого тела, исправил большое количество ошибок своих предшественников и, главное впервые привел все эти знания в систему, то есть сформировал анатомию науку [1].

Экспериментально обоснованные выводы А. Везалия нанесли мощный удар по средневековой схоластике. Учитель Везалия по Парижскому университету, схоласт и галенист Якоб Сильвий (Sylvius, Jacobus, 1478—1555) назвал своего ученика «безумным» (veasanus). По произношению это слово весьма созвучно с именем Везалия — Vesalius. Пользуясь этим, Сильвий позволил себе заявить: «Это не Vesalius, а "veasanus"» и публично выступил против своего ученика, опубликовав работу «Опровержение клеветы некоего безумца на анатомию Гиппократа и Галена». Перед лицом неопровержимых фактов он был готов скорее допустить, что за XIV столетий изменилась анатомия человеческого тела, чем признать, что великий Гален мог ошибаться. В 1546 г. Везалий был изгнан из прогрессивного Падуанского университета. Кафедру анатомии возглавил его преемник Реальдо Коломбо (Colombo, Realdo, 1516—1559), один из творцов «золотого века» анатомии [3].

Рис.2. Гравюры Яна (Иогана) Стефана ван Калькара к первому изданию труда Андреса Везалия "О строении человеческого тела". Слева - фронтиспис, справа - иллюстрация: скелет человека. Москва. Российская государственная библиотека.

В то время церковь физически расправлялась с инакомыслящими, Везалий был обвинен в посягательстве на авторитет канонизированного церковью Галена и осужден на смерть, но, благодаря заступничеству испанского короля Филиппа II, смертную казнь заменили на странствие в Иерусалим. На обратном пути в результате кораблекрушения Везалий оказался на острове Занте, где и умер в расцвете сил и таланта. Место его захоронения неизвестно [3].

Трудами Везалия открывается «золотой век» в истории анатомии, в 1545 г. Шарль Этьен (1503—1564) опубликовал учебник анатомии «О рассечении частей тела человека» («De dissectione partium corporis humani») с рисунками органов брюшной полости, грудной клетки, головы и конечностей [1, 3, 4, 5].

В 1553 г. испанский философ-богослов и врач Мигель Сереет (Servet, Michael, 1509—1553) впервые в Европе описал малый круг кровообращения в своей книге «Восстановление христианства...» («Christianiemi restitutio...», 1553) [3, 5].

После Сервета исследования движения крови неустанно продолжались. Маттео Реальдо Коломбо изучил движение крови в легких и описал свои наблюдения в труде «Об анатомии в 15 книгах» («de re anatomica Libri XV», 1559). Иероним Фабрицнй (Fabricius, Hicronymua, 1533—1619) — ученик Фаллопия и учитель Гарвея — первым продемонстрировал в эксперименте (1603) и описал венозные клапаны, доказав тем самым одностороннее движение крови к сердцу [3].

Анатомические исследования в эпоху Возрождения не ограничивались только изучением кровообращения, они затронули многие системы организма. Так Бартомолей Евстахий (Eurtachio, Bartoloroeo, 1510-1574) в 1563 г. впервые дал подробное описание органа слуха у человека, включая слуховую трубу, названную его именем, а Габриэль Фаллопий (Fallopio, Gabriele, 1523—1562) изучал строение репродуктивных органов, развитие человеческого зародыша и его сосудистой системы, впервые описал строение и функции маточных (фаллопиевых) труб [3].

Пришло время, когда запреты церкви на вскрытие трупов стали постепенно снимать. Ученые смогли доказать, что эти запреты антигуманны. В связи с запретом на вскрытия трупов врачи не обладали достаточной информацией в области анатомии, что не давало оказать должную медицинскую помощь больному. Это противоречило постулатам о любви к ближнему прийти на помощь страдающему. Впервые анатомические театры появились в Италии в XV—XVI вв. Здание старейшего анатомического театра, открытого в Падуе в 1594 г., сохранилось до наших дней (рис.3) [2].

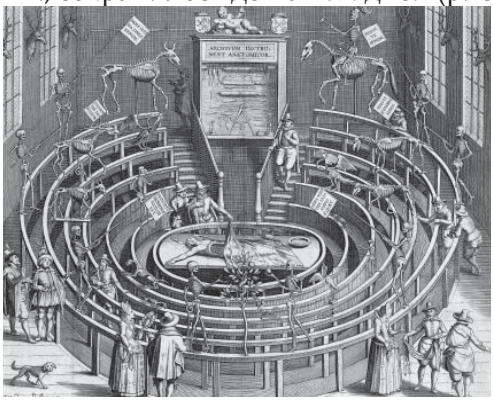

Рис.3. Анатомический театр в Лейденском университете в начале XVII в.

Первые анатомические театры в России открылись во время правления Петра I в 1698г. Сам Петр I интересовался строением человеческого тела и собственноручно проводил препарирование трупов. Анатомические театры в 1726 году были переведены в здание Кунсткамеры. Со временем они превращаются в анатомические институты, которые накапливают огромные ресурсы для исследовательской работы [6].

Таким образом, усилиями многих ученых — титанов эпохи Возрождения был заложен фундамент научной анатомии. Интерес ученых к подробному изучению клеток и тканей организма подвигнул к созданию первых микроскопов и появлению науки гистология.

Литература

1. *Dvoreckij L.I. Leonardo da Vinchi i medicina. Vzgljad iz proshlogo. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 9–14. doi:10.26442/20751753.2020.12.200524*
2. *Pol'skoj V.S., Popova K.S. Istorija razvitija anatomicheskih teatrov. Integrativnye tendencii v medicine i obrazovanii. 2021; 3:64-7.*
3. *Speranskij V.S., Goncharov N.I. Ocherki istorii anatomii nauchnoe izdanie. – Volgograd: Izdatel', 2012. p. 216 (In Russ.) Сперанский В.С., Гончаров Н.И. Очерки истории анатомии научное издание. – Волгоград: Издатель, 2012. с. 216 ISBN 978-5-9233-0981-2*
4. *HarchenkoV.V., Ivanov V.A., Odincov A.V. Andreas Vezalij - Velikij anatom jepohi Vozrozhdenija. Integrativnye tendencii v medicine i obrazovanii. 2020; 1: 95-102.*
5. *Shevchenko A.A., Sokolov D.A. Anatomija cheloveka v istorii medicinskogo znanija. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2016;5(2):81-88. (In Russ.) Шевченко А.А., Соколов Д.А. Анатомия человека в истории медицинского знания. Журнал анатомии и гистопатологии. 2016;5(2):81-88. doi:10.18499/2225-7357-2016-5-2-81-88*
6. *Jashina, V.S., Ermolaeva E.V. Istorija anatomicheskih teatrov. Bjulleten' medicinskih internet-konferencij. 2015; 5 (12): 1486.*

Резюме

Кащенко С.А., Кравченко А.С., Захаров А.А., Моисеева М.И., Семенчук С.Н. *Становление гистологии, как научной дисциплины (домикроскопический период).*

В публикации приводится обзор источников литературы, об ученых и художниках, которые положили начало морфологическим дисциплинам в домикроскопический период. Их рисунки впервые отразили подлинное строение и расположение органов в человеческом теле, что положило начало развитию науки. С каждым последующим годом новые открытия в морфологии требовали более подробного изучения клеток и тканей, что повлекло за собой развитие гистологии и усовершенствование микроскопов для новых открытий.

Ключевые слова: Леонардо да Винчи, Везалий, анатомические театры, анатомия, Кунсткамера, Гистология.

Summary

Kashchenko S.A., Kravchenko A.S., Zakharov A.A., Moiseeva M.I., Semenchuk S.N. *Formation of histology as a scientific discipline (pre-microscopic period).*

The publication provides an overview of literature sources, about scientists and artists who laid the foundation for the morphological disciplines in the pre-microscopic period. Their drawings reflected for the first time the true structure and arrangement of organs in the human body, which marked the beginning of the development of science. With each subsequent year, new discoveries in morphology required a more detailed study of cells and tissues, which entailed the development of histology and the improvement of microscopes for new discoveries.

Key words: Leonardo da Vinci, Vesalius, anatomical theaters, anatomy, Kunstkamera, Histology.

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

УДК 616.5-053.9

ДИНАМИКА НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ЗА 2018 И 2020 ГОДА

И.С. Ковалева, В.В. Бибик, В.Б. Ковалев, Л.В. Зенина, Е.Р. Гуляева, О.Н. Литвинова

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

Введение

По данным Организации Объединенных Наций, доля пожилых людей в структуре населения мира достигнет к 2050 г. 22%. Сегодня в странах Европы эта доля уже составляет 25%, в Японии – более 30% [1]. Отличительной чертой дерматозов у пожилых людей является возникновение дерматозов на фоне других, чаще всего хронических, заболеваний, в результате чего развивается т.н. синдром взаимного отягощения [2]. В условиях демографического старения населения число коморбидных заболеваний значительно повышается [3]. Число пожилых людей, страдающих одновременно четырьмя и более заболеваниями, по прогнозу ученых из Ньюкаслского университета, удвоится к 2035 г. [4].

Старческая ареактивность обусловливает развитие субклинических форм с медленным нарастанием клинических признаков дерматоза, однако нередко поражение кожи приобретает диссеминированный характер. По данным ряда авторов, в Российской Федерации около 75% пациентов пожилого возраста хронически находятся в состоянии декомпенсации, что приводит к снижению качества жизни, инвалидизации и смерти. В пожилом возрасте дерматолог нередко является единственным специалистом, к которому обращается пациент, и первым, кто может выявить наличие соматической патологии [5].

В Российской Федерации, по данным ряда авторов, на долю лиц пожилого возраста на амбулаторном приеме приходится 24,3% пациентов с экземой и 15,5% с псориазом, в стационарных условиях – 26,7 и 46,7% случаев соответственно [5]. Согласно данным друго-

го российского исследования, из 457 гериатрических пациентов с дерматозами, включенных в исследование, 22% обратились к дерматологу именно с диагнозом экзема [5,6,7]. В пожилом возрасте аллергические и зудящие дерматозы занимают ведущее место в структуре кожной патологии, составляя 55,8 и 47,4% соответственно, что определяет высокую актуальность проблемы [8]. Онихомикоз отмечается приблизительно у 40% пациентов старше 60 лет, а микоз стоп – приблизительно у 80% этой группы населения [9].

«Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составил 436,1, что на 2,5% выше уровня 2018 г. и на 26,8% выше уровня 2009 г. [10].

Заболеваемость раком кожи, включая меланому, экспоненциально возрастает с возрастом, видимо, отчасти в связи с накопительным воздействием канцерогенов в течение жизни, влияющих на клеточное деление и приводящих к риску мутаций. Главным этиологическим фактором развития рака кожи является ультрафиолетовое излучение. Злокачественные опухоли чаще всего появляются на лице, с нечеткими контурами, розового или коричневого цвета, склонные к изъязвлению и распаду [11].

По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена в РФ ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости в 2018 г. является кожа (12,6%, с меланомой – 14,4%) [12], больные с опухолями кожи без меланомы в 2019 г. составляют 11,6% [10].

- Наиболее распространенные типы опухолей кожи у пожилых людей [13,14]:
- Доброкачественные опухоли: себорейный кератоз; капиллярные гемангиомы; акрохордоны; гиперплазия сальных желез.
- Предраковые образования [5]: старческий кератоз); болезнь Боуэна.
- Злокачественные опухоли [5]: базально-клеточный рак (базалиома); плоскоклеточный рак; меланома.

Цель: проанализировать динамику структуры дерматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста за 2018 и 2020 годы в ГУ «Луганский республиканский госпиталь ветеранов войны им. маршала А.И. Еременко» ЛНР.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры общей врачебной практики и медицинской реабилитации в ГУ «Луганский респу-

бликанский госпиталь ветеранов войны им. маршала А.И. Еременко» ЛНР (ЛРГВВ) в 2018 г. и 2020 гг. За 2018 г. - 2020 г. прокурировано 748 (318/193/237) пациент пожилого и старческого возраста (65 лет и старше) с дерматологической патологией.

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

Полученные результаты и их обсуждение

В 2018 г. было обследовано 318 пациентов с дерматологической патологией, у которых диагностировано 413 случаев заболеваний, что было проявлением коморбидности данной патологии. В частности:

- с коморбидной патологией - 41 пациент (19,9%).
- с мономорбидностью - 331 пациент, что составило 80,1%.

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

- с коморбидной патологией - 64 пациента (33.2%). Например, сочетание онихомикоза и эпидермофитии стоп;
- с мультиморбидной патологией – 18 пациентов (9.3 %). Из них:

1) 16 пациентов (8.2%) имели сочетание 3-х дерматологических заболеваний одновременно (например, сочетание себорейного кератоза, диффузного нейродермита и онихомикоза или сочетание разноцветного лишая, старческих угрей и плоскоклеточного рака – меланомы кожи);

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

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

В 2020 г. было обследовано 237 пациента с дерматологической патологией, у которых диагностировано 306 случаев заболеваний, что было проявлением коморбидности и мультиморбидности данной патологии. В частности:

- с коморбидной патологией - 50 пациентов (21.1%).
- с мультиморбидной патологией – 9 пациентов (3.8 %).
- с мономорбидностью - 178 пациентов (75,1%) имели одно дерматологическое заболевание.

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

Самая многочисленная группа – больные с новообразованиями кожи: 2018 год – 125 случаев (30.3%), 2019 год – 173 случая (45.8%), 2020 год – 142 случая (46,4%) от общего количества выявленной дерматологической патологии.

На рисунке 1 отражена нозологическая структура новообразований кожи. Видно, что в 2019 г. отмечается увеличение предраковых заболеваний и рака кожи в сравнении с 2018г (предраковых с 2% до 4.2%, рака кожи с 2.7% до 7.4% соответственно).

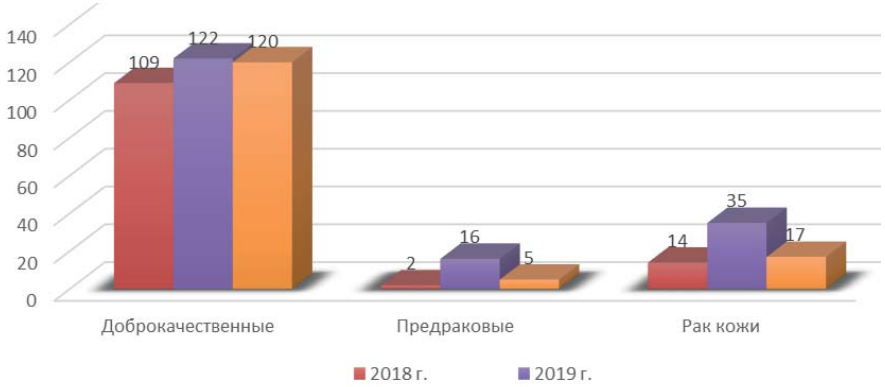

Рисунок 1. Динамика заболеваемость новообразований кожи за 2018-2020 гг.

Наиболее обширная группа пациентов – больные с доброкачественными новообразованиями кожи, которые представлены дерматофибромами, папилломами, себорейными кератомами и старческим лентиго. Существенное место в структуре предраковых н/о кожи занимает кожный рог. Отмечается увеличение пациентов с базальноклеточным раком кожи (рост в 2019-2020 гг. в сравнении с 2018 г. в 9.5 раз). Так же возросло количество клинических случаев с самыми злокачественными новообразованиями кожи – меланомой (рост в 2019 г. в сравнении с 2018 г. более, чем в 2 раза).

Группа пациентов с аллергодерматозами составили в 2018 г. –177 случаев (42,9%), 2019 г. – 84 случая (22,3%), в 2020 г. - 87 случая (28.4%.) Нозологическая структура аллергодерматозов представлена на диаграмме № 2. Следует отметить, что преобладающей патологией в структуре были диффузный нейродермит, себорейная экзема и кожный зуд.

Также на рисунке 2 представлен сравнительный анализ динамики аллергодерматозов с 2018 по 2020 гг. Главное отличие 2020г от 202018 г. – снижение количества аллергодерматозов в целом.

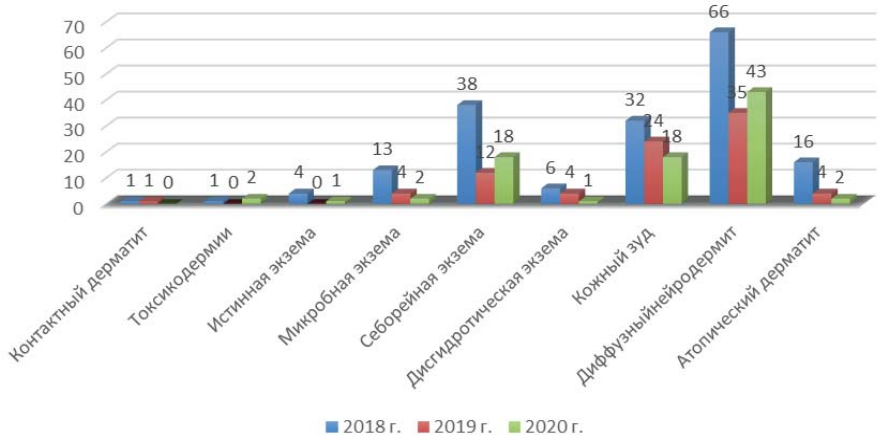

Рисунок 2. Динамика заболеваемости аллергодерматозами за 2018-2020 гг.

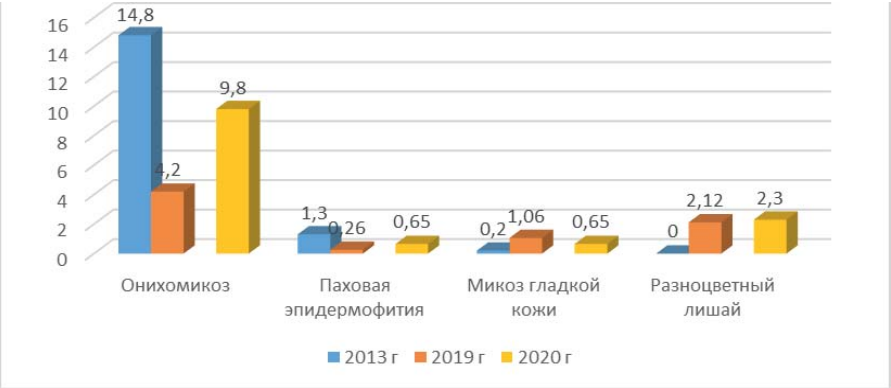

Рисунок 3. Динамика заболеваемости микозами за 2018-2020 гг.

Группа больных с микозами составила: в 2018 г – 80 случаев (19,3%), в 2019 г. - 45 случаев (11,84%), в 2020 г. – 49 случаев (16,0%) от общего количества дерматологической патологии.

На рисунке 3 представлена нозологическая структура микозов и ее динамика в 2018 - 2020 гг. В данной группе преобладали пациенты с онихомикозами.

Выводы

1. Отмечается рост коморбидности и появления мультиморбидности дерматологической патологии у пациентов пожилого и старческого возраста в 2019 г. в сравнении с 2018 г.: коморбидность увеличилась на 20.8%; мультиморбидность возникла у 9.3% пациентов.

2. Отмечается рост предраковых заболеваний и рака кожи у лиц пожилого и старческого возраста (предраковых с 2% до 9%, рака кожи с 11% до 20% соответственно в 2018 и 2019гг..).

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

Литература

1. *Life Extension Advocacy Foundation Life Extension Advocacy Foundation (LEAF) 2017. Does WHO Five Year Plan Leave Healthy Aging Out of the picture?*
2. *Лецкалюк А. Основные звенья клинического диагноза и источники его ошибок. Киев, 2007.*
3. *Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H., Crane L.A., Main D.S. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. Ann. Fam. Med. 2003;1(1):15–21.*
4. *Kingston A., Robinson L., Booth H., Knapp M., Jagger C. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. Age and Ageing. 2018. Doi:10.1093/ageing/afx201.*
5. *Сергеева И.Г. Региональные особенности патологии кожи в пожилом возрасте в условиях промышленного центра Западной Сибири (сравнительное эпидемиологическое и клинико-морфологическое исследование). Дисс. докт. мед. наук. М., 2008.*
6. *Довжанский С.И. Патогенез и клиника хронических дерматозов у больных пожилого и старческого возрастаю. Вестн. дерматологии и венерологии. 2002; 6:8–11.*
7. *Сергеева И.Г., Якубович А.И. Воспалительные заболевания кожи в пожилом и старческом возрасте. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006;5:161–63.*

8. *Rui Yin, QiquanChen and Michael R. Hamblin. Skin aging and photoaging. Morgan & Claypool Publishers. 2015. DOI:10.1088/978-1-6270-5455-3ch1*

9. *Hahnel E., Blume-Peytavi U., Trojahn C., Kottner J. Associations between skin barrier characteristics, skin conditions and health of aged nursing home residents: a multicenter prevalence and correlational study. 2017. 13; 17(1): 263. DOI: 10.1186/s12877-017-0655-5.*

10. *Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. с. 239. ISBN 978-5-85502-255-1*

11. *Sachs D.L., Marghoob A.A., Halpern A. Skin cancer in the elderly. In: Geriatric Dermatology, edited by B.A. Gilchrest. Philadelphia, W.B. Saunders. 2001. p. 715 Doi: 10.1016/s0749-0690(05)70095-1.*

12. *Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». Минздрава России, 2019. илл. с. 236. ISBN 978-5-85502-250-6*

13. *Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии. М., 1999. ISBN 5-7989-0088-6*

14. *Власова А.В., Мартынов А.А. Дерматозы у гериатрических пациентов. Фарматека. Дерматология. Аллергология. 2018; s1: 16-20.*

Резюме

Ковалева И.С., Бибик В.В., Ковалев В.Б., Зенина Л.В., Гуляева Е.Р., Литинова О.Н. *Динамика нозологической структуры дерматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста за 2018 и 2020 года.*

В статье проанализирована динамика структуры дерматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста в период 2018 - 2020 годы в ГУ «Луганский республиканский госпиталь ветеранов войны им. маршала А.И. Еременко» ЛНР.

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

Summary

Kovaleva I. S., Bibik V. V., Kovalev V. B., Zenina L. V., Gulyaeva E. R., Litvinova O.N. *Dynamics of the nosological structure of dermatological pathology in elderly and senile persons in 2018 and 2020.*

The article analyzes the dynamics of the structure of dermatological pathology in elderly and senile people in the period 2018 - 2020 in the State Institution “Lugansk Republican Hospital of War Veterans named after Marshal A.I. Eremenko” LPR.

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

Рецензент: к мед.н., доцент Л.Н. Провизион

УДК 616-009.88-616-009.81

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Т. В. Мироненко, Я. П. Ершова, П. Д. Бахтояров
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

В структуре сосудистых заболеваний головного мозга существенное место занимает хроническая прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения, к которой относят начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ), прогрессирующую сосудистую лейкоэнцефалопатию и сосудистую деменцию [1, 2].

В Международной классификации болезней (МКБ-10) термину ДЭ соответствует синдром хронической ишемии головного мозга, проявляющийся в первую очередь в виде сосудистых когнитивных расстройств. Термин Vascular cognitive impairment (сосудистые когнитивные расстройства) был введен V. Hachinsky (1994) для обозначения нарушений когнитивных функций вследствие цереброваскулярных заболеваний и прочно закрепился в международной неврологической практике [3, 4].

Выраженность когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга (ХИМ) колеблется от легких и умеренных при первой и второй стадиях ХИМ до сосудистой деменции при третьей стадии заболевания [5]. Нейропсихологические и неврологические нарушения, резвившееся на фоне диффузных или многоочаговых изменений головного мозга являются следствием прогрессирующей сосудисто-мозговой недостаточности или повторных острых нарушений мозгового кровообращения, что соответствует понятию ДЭ в отечественной классификации [6]. Этиологическими факторами развития ХИМ наиболее часто являются артериальная гипертензия (АГ), церебральный атеросклероз (ЦАС) и их сочетание, а также нарушения венозного мозгового кровообращения, сахарный диабет [7]. Другие заболевания значительно реже являются причиной развития ДЭ. Нарушения сердечного ритма, болезни сердца с признаками хронической недостаточности крово-

обращения, наследственные ангиопатии, артериальная гипотензия, церебральный амилоидоз, васкулиты, заболевания крови рассматриваются как дополнительные триггерные факторы, отягощающие течение хронической недостаточности мозгового кровообращения [8].

Клиническая семиотика хронической ишемии мозга изучена сравнительно хорошо. Традиционно считается, что базисными проявлениями заболевания считается триада клинических признаков – головная боль, головокружение (вертиго) и снижение памяти [9]. Выраженность указанных неврологических расстройств прогрессирует в зависимости от степени ХИМ и обрастает новыми симптомами, обусловленными локализацией преимущественного поражения мозговой ткани. Представляем интерес для практикующих врачей возможное наличие связи между клиникой заболевания и этиологическим фактором, способствующим появлению ХИМ, а также особенности ее манифестации [10, 11].

Рост заболеваемости ХИМ увеличивается с каждым годом, которая приводит к тяжелым последствиям инсульту, деменции и смертности. Необходимо проходить раннюю диагностику и лечение.

Целью работы явилось определение особенностей клинико-неврологических нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга различного генеза (церебральный атеросклероз, гипертоническая болезнь, патология кардиоваскулярной системы).

Материалы и методы исследования

На базе неврологического отделения Луганской многопрофильной больницы №8 (ЛНР) нами было проведено наблюдательное исследование 151 пациентов с хронической ишемией головного мозга, которых распределили в 3 основные группы в зависимости от генеза заболевания. Этиологическими факторами развития ХИМ являлись церебральный атеросклероз (I группа - 51 пациент), гипертоническая болезнь (II группа - 50 пациентов), а также патология кардиоваскулярной системы (III группа - 50 пациентов). В исследование не включались пациенты с пароксизмальной и постоянной формой мерцательной аритмии, постоянной электрокардиостимуляцией, декомпенсированной соматической патологией – дыхательной недостаточностью, тяжелой стенокардией, некомпенсированным сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями.

Среди обследуемых было 78 особ женского пола и 73 мужского. Средний возраст пациентов составил - 67,7±5,7 года. В контрольную группу вошло 20 человек аналогичного возраста, практически

здоровых. В процессе наблюдения за пациентами были использованы традиционные клинико-неврологические, нейровизуализационные (СКТ, МРТ-головного мозга), нейропсихологические, статистические методы исследования. Для объективизации головной боли использовалась шкала ВАШ, данные офтальмоскопии.

Полученные результаты и их обсуждение

Как видно из приведенного рисунка 1, в первой группе обследуемых при ХИМ, развившейся на фоне церебрального атеросклероза, преобладающим клиническим признаком являлась головная боль, которая отмечалась у практически всех пациентов этой группы.

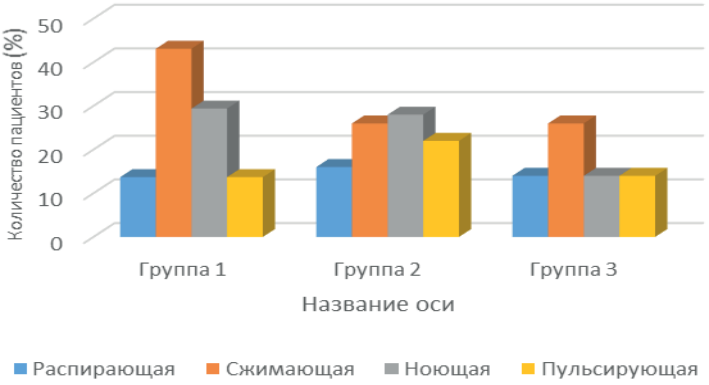

Рисунок 1. Характер головной боли у лиц с ХИМ.

По характеру она была преимущественно, сжимающей и пульсирующей с локализацией, чаще, в области виска или диффузная (рисунок 2).

Рисунок 2. Локализация головной боли у лиц с ХИМ.

Интенсивность головной боли характеризовалась пациентами как «слабая» или «средняя» (рисунок 3).

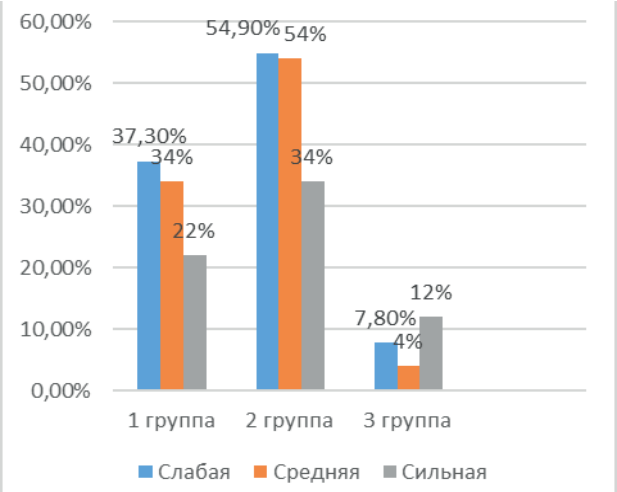

Рисунок 3. Интенсивность головной боли.

По длительности она колебалась от нескольких минут до нескольких часов (75,5 ± 40,3 мин). Головные боли, продолжавшиеся более одних суток, были у 11(21,6%) из 51 (100%) обследованного. Провоцирующими причинами развития цефалгии выступали психоэмоциональные и физические нагрузки, метеофакторы. Проявлялась головная боль с частотой от 1 до 5 раз в неделю, отмечалась преимущественно теменно-височная ее локализация. Головокружение присутствовало у 25 (49,02%) больных и носило несистемный характер. Большинство из пациентов отмечало повышенную утомляемость в 28 случаях (54,9%). У 40 (78,4%) из 51 больных было отмечено нарушение сна, преимущественно нарушения засыпания (21 случай). У 45 (88,2%) обследованных отмечался шум в голове, из них у 8 постоянно. Нарушения памяти со снижением функции активного запоминания наблюдались у 16 человек (31,3%).

В неврологическом статусе у этих больных отмечалась нестойкая неврологическая симптоматика: установочный нистагм у 13 обследуемых (25,5%), недостаточность акта конвергенции у 10 больных (19,6%), ассиметричное оживление сухожильных рефлексов у 20 (39,2%) человек, тремор пальцев рук в 9 (17,6%) случаях, ве-

гетативная дисфункция у 48 (94,1%) человек и пошатывание в позе Ромберга у 21 (41,2%) из 51 (рисунок 4).

Таблица 1

Характеристика жалоб у лиц с ХИМ в зависимости от причины

Признаки	1 группа N = 51	2 группа N = 50	3 группа N = 50	4 контр. группа N = 20
Длительность				
Минуты	27(52,9%)	11(22%)	2(4%)	2(10%)
Часы	13(25,5%)	30(60%)	28(56%)	
Сутки	11(21,6%)	5(10%)	4(8%)	
Частота:				
1 раз в неделю	26(50,9%)	7(14%)	8(16%)	
2 раза в неделю	21(41,2%)	21(42%)	20(40%)	
до 5 раз в неделю	4(7,8%)	15(30%)	4(8%)	
Чаще	0	3(6%)	2(4%)	
Провоцирующие факторы:				
эмоц. напряжение	24(47,1%)	22(44%)	18(36%)	
физ. нагрузка	22(43,1%)	18(36%)	12(24%)	
Метеофакторы	28(54,9%)	16(32%)	21(42%)	
Головокружение:				
Системное	0	4(8%)	6(12%)	
Несистемное	25(49,02%)	41(82%)	17(34%)	
1 раз в нед.	21(41,2%)	25(50%)	12(24%)	
Чаще	4(7,8%)	20(40%)	11(22%)	
Шум в голове:				
Эпизодически	23(49,1%)	10(20%)	25(50%)	
Периодически	14(27,5%)	25(50%)	10(20%)	
Постоянно	8(15,7%)	7(14%)	8(16%)	
Нарушение памяти:				
активное запоминание	16(31,4%)	11(22%)	27(54%)	
долговременная память	16(31,4%)	14(28%)	26(52%)	
Повышенная утомляемость	28(54,9%)	43(86%)	44(88%)	3(15%)
Нарушения сна:				
фазы засыпания	21(41,2%)	26(52%)	20(40%)	
беспокойный сон	19(37,3%)	16(32%)	11(22%)	
Кардиалгии	37(72,6%)	36(72%)	38(76%)	

Однако все перечисленные симптомы не имели характера постоянных изменений, а проявлялись на фоне провоцирующих факторов.

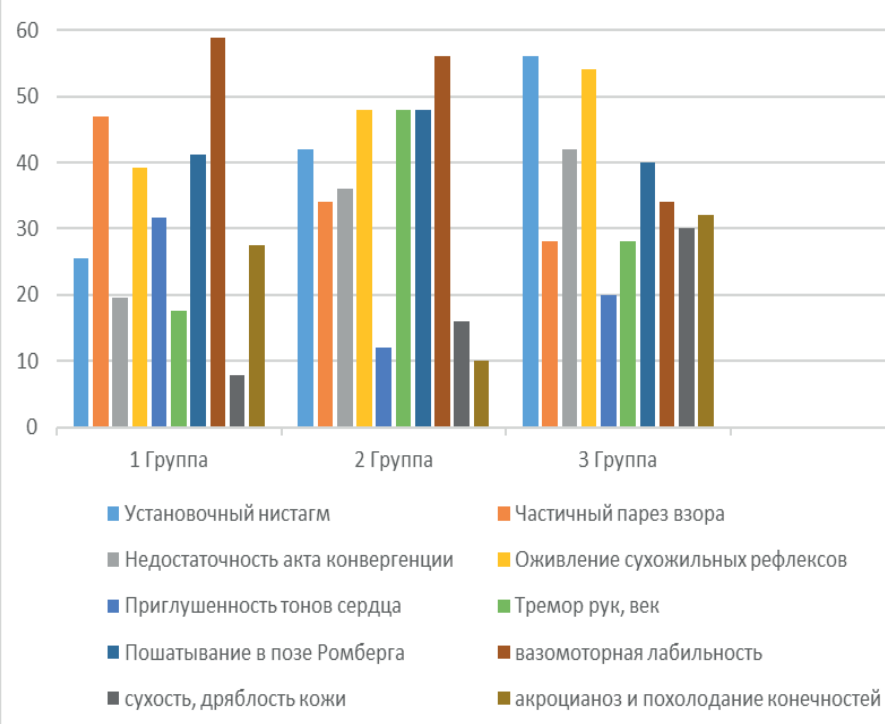

Рисунок 4. Характеристика клинических симптомов у лиц с ХИМ в зависимости от причины.

Более яркие клинические проявления заболевания имели место у лиц второй группы с ХИМ, которые развились на фоне гипертонической болезни. Хотя жалобы и неврологические симптомы у больных данной группы выражены нерезко, они, как правило, характеризовались большей продолжительность по сравнению с соответствующими симптомами в первой группе.

Характеристика жалоб обследованных основных групп представлена в таблице 1. В 46 (92%) случаях из 50 (100%) больные жаловались на головную боль тупого, ноющего или пульсирующего характера, локализованную преимущественно в височно-теменных областях, а также диффузного характера и усиливающуюся при ко-

лебаниях АД, а также к концу дня. Более чем у половины больных головные боли носили постоянный характер. Головная боль у пациентов II группы была слабой и сильной интенсивности, большей продолжительности (86,3 ± 56,5 мин) до 2 – 3-х раз в неделю. Провоцирующими моментами для ее развития были физические и психоэмоциональные перегрузки.

У пациентов III группы также наблюдалась головная боль, чаще сжимающего характера, локализованная в височных областях, либо диффузная, слабой и средней интенсивности, более длительно (1,5± часов). При подъемах АД они сопровождались чувством дурноты, прилива крови к голове, гиперемией лица, шеи, неприятными ощущениями в сердце. Обычными были жалобы на головокружения несистемного характера (у 41 (82%) больного), появляющиеся при изменении положения тела и напряжении зрения, шум в голове и ушах (в 42 (84%) случаях), повышенную утомляемость (в 43 (86%) случаях). У 36 (72%) наблюдались боли в области сердца, за грудиной или в левой половине грудной клетки. Они носили ноющий, сжимающий характер, реже были тупыми, неопределенными. Чаще они появлялись при эмоциональном напряжении и физической нагрузке, реже в состоянии покоя.

В неврологическом статусе у обследованных больных II группы (таблица 2) наиболее частыми отклонениями были: оживление сухожильных рефлексов, наблюдавшееся в 24 (48%) случаях; установочный нистагм 21 (42%), недостаточность акта конвергенции 18 (36%), а также пошатывание в позе Ромберга (в 24 (48%) случаях). Кроме того, достаточно частыми симптомами были вегетативные нарушения, из которых максимально выражена вазомоторная лабильность - в 28 (56%) случаях; акроцианоз и похолодание конечностей в 5 (10%), сухость и дряблость кожи - в 8 (16%) случаях.

В третьей группе при ХИМ, развившаяся на фоне патологии кардиоваскулярной системы, головные боли отмечались у 34 (68%) из 50 (100%) больных. В отличие от обследованных предыдущих групп, они характеризовались больными как сжимающие, реже – пульсирующие, распирающие. Головные боли чаще появлялись в конце дня, иногда ограничивая трудоспособность, у большинства больных сопровождались чувством тяжести в голове. Интенсивность боли чаще оценивалась как «средняя» и «слабая». Однако периодически возникали приступообразные боли сильной интен-

сивности. В момент наибольшей выраженности головной боли у некоторых больных возникали головокружения, чаще несистемного характера, с тошнотой, иногда с рвотой. Длительность болей составляла, в основном, до одного часа (в 28 (56%) случаях), с частотой возникновения 1-2 раза в неделю (8 (16%) случаев). Основными провоцирующими причинами были психоэмоциональные и физические нагрузки, метеолабильность.

Головокружения несистемного характера были отмечены у 17 (34%) обследуемых, частота возникновения - преимущественно 1 раз в неделю (в 12 случаях). У двоих больных головокружения отмечались практически постоянно. У 43 (86%) из 50 больных шум в голове и ушах. Часто его возникновение предшествовало или сопровождало появление головных болей.

В третьей группе больных значительно чаще, чем в первой и второй группах, отмечалось снижение памяти. Этот симптом был отмечен у 100% больных. У 27 (54%) из них выявлено нарушение активного запоминания, а у 26 (52%) нарушение долговременной памяти. Повышенную утомляемость отмечали 44 (88%) человека, а периодически возникающие боли в области сердца отмечали 38 (76%) больных. Из 50 обследованных 31 (62%) жаловался на плохой сон, чаще связанный с нарушением засыпания и отсутствием утренней свежести.

В неврологическом статусе больных третьей группы чаще, по сравнению с больными первой и второй групп, регистрировалась объективная симптоматика, которая хотя и не носила постоянного характера, но появлялась всякий раз после провоцирующих воздействий (физических и психо-эмоциональных). Наиболее часто отмечался установочный нистагм в 28 (56%) и недостаточность акта конвергенции в 21 (42%) случаях. В 27 (54%) случаях было зарегистрировано ассиметричное оживление сухожильных рефлексов. В 20 (40%) случаях отмечалось пошатывание в позе Ромберга. Вегетативные нарушения были представлены вазомоторной лабильностью у 17 (34%) больных, акроцианозом и похолоданием конечностей - у 16 (32%), повышенной сухостью и дряблостью кожи - у 15 (30%) больных.

Выводы

1. Головная боль у пациентов с ХИМ является облигатным симптомом заболевания.

2. Головокружения у больных с хронической ишемией мозга превалируют больше у пациентов с гипертонической болезнью, и

нарастанием неврологических расстройств - у пациентов с патологией кардиоваскулярной системы.

3. Когнитивные изменения у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне патологии кардиоваскулярной системы сопровождаются более существенным неврологическим дефицитом и являются клинически более выраженными.

Литература

1. Боголепова А. Н. Современные подходы к терапии цереброваскулярной патологии – пути повышения приверженности. Практическая медицина. 2014; №2 (78): 136-140. [Bogolepova A. N. Modern approaches to the treatment of cerebrovascular pathology-ways to increase adherence. The practice of medicine. 2014; №2(78): 136-140 (in Russ.)].

2. Неврология: национальное руководство. Под ред. Гусева Е. И., Коновалова А. Н., Скворцовой В. И. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 880. [Neurology: a national guide. Ed. Guseva E. I., Konovalova A. N., Skvortsova V. I. 2nd ed., pererab. and add. M.: GEOTAR-Media; 2018: 880 (in Russ.)].

3. Кадыков А. С., Шахпоронова Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Москва; 2014: 64. [The Adam's Apple, A. S., Shakhparonov N. V. Chronic disease of the brain. Moscow; 2014: 64 (in Russ.)].

4. Парфенов В. А. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Consiliummedicum; 2013: 15(9): 28-32. [Parfenov V. A. Differential diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. Consiliummedicum; 2013: 15(9): 28-32. (in Russ.)].

5. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Под ред. Гусева Е. И., Коновалова А. Н., Скворцовой В. И. 2-е изд., перераб и доп. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Chronic insufficiency of the cerebral circulation. Ed. Guseva E. I., Konovalova A. N., Skvortsova V. I. 2nd ed., pererab and add. Neurology. National Leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russ.)].

6. Смулевич А. Б. Психосоматические расстройства в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2019: 776. [Smulevich A. B. Psychosomatic disorders in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2019: 776. (in Russ.)].

7. Неврологические синдромы: руководство для врачей. Голубев В. Л., Вейн А. М. 6-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2016: 736. [Neurological syndromes: a guide for doctors. Golubev V. L., Veyn A.M. 6th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2016: 736. (in Russ.)].

8. Рачин А. П., Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Доргина А. Ю. Хроническая ишемия мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии. РМЖ; 2015: 12: 694-698. [Rachin A. P., Vygovskaya S. N., Nuvakhova M. B.,

Dorgina A. Yu. Chronic brain ischemia-from correct diagnosis to adequate therapy. RMJ; 2015: 12: 694-698. (in Russ.)].

9. Fonyakin A. V., Mashin V. V. Idiopathic arterial hypotension: neurological disturbances, cerebral and central hemodynamics. Annaly Klinicheskoy Nevrologii; 2017: 24 (5): 103-105.

10. Котова О. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии. Эффективная фармакотерапия; 2013: 32(3): 64-70. [Kotova O. V. Dyscirculatory encephalopathy: new possibilities of combination therapy. Effective pharmacotherapy; 2013: 32(3): 64-70. (in Russ.)].

11. Hamilton M. Standardised assessment and recording of depressive symptoms. Psychiatr. Neurol. Neurochir; 1969: 72. 201-205.

Резюме

Мироненко Т. В., Ершова Я. П., Бахтояров П. Д. *К вопросу об особенностях клинического течения хронической ишемии мозга.*

Целью работы явилось определение особенностей клинико-неврологических нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга различного генеза. Проведено исследование 151 пациентов с хронической ишемией головного мозга, которых распределили в 3 основные группы в зависимости от генеза заболевания. Церебральный атеросклероз (I группа - 51 пациент), гипертоническая болезнь (II группа - 50 пациентов), а также патология кардиоваскулярной системы (III группа - 50 пациентов). Были использованы клинико-неврологические, нейровизуализационные (СКТ, МРТ-головного мозга), нейропсихологические, статистические методы исследования. В I группе обследуемых при ХИМ, развившейся на фоне церебрального атеросклероза, преобладающим клиническим признаком являлась головная боль, по длительности от нескольких минут до нескольких часов (75,5 ± 40,3 мин). Головокружение присутствовало у 25 (49,02%) больных и носило несистемный характер. Большинство из пациентов отмечало повышенную утомляемость в 28 случаях (54,9%). У 40 (78,4%) из 51 больных было отмечено нарушение сна, преимущественно нарушения засыпания (21 случай). У 45 (88,2%) обследованных отмечался шум в голове, из них у 8 постоянно. Нарушения памяти со снижением функции активного запоминания наблюдались у 16 человек (31,3%). Более яркие клинические проявления заболевания имели место у лиц II группы с ХИМ, которые развились на фоне гипертонической болезни. Жалобы и неврологические симптомы у больных II группы выражены нерезко, но более продолжительны по сравнению с соответствующими симптомами в I группе. В III группе при ХИМ, развившаяся на фоне патологии кардиоваскулярной системы, головные боли отмечались у 34 (68%) из 50 (100%) больных. В неврологическом статусе больных III группы чаще, по сравнению с больными I и II групп, регистрировалась объективная симптоматика, которая хотя и не носила постоянного характера, но появлялась всякий раз после провоцирующих воздействий (физических и психоэмоциональных). Таким образом, головная боль у больных с ХИМ является облигатным симптомом заболевания. Головокруже-

ния у больных с хронической ишемией мозга превалируют больше у пациентов с гипертонической болезнью, и нарастанием неврологических расстройств – у пациентов с патологией кардиоваскулярной системы. Когнитивные изменения у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне патологии кардиоваскулярной системы сопровождаются более существенным неврологическим дефицитом и являются клинически более выраженными.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные расстройства, церебральный атеросклероз, головная боль, кардиоваскулярная патология.

Summary

Mironenko T.V., Iershova Y. P., Bakhtoyarov P.D. *On the question of the features of the clinical course of chronic brain ischemia.*

To determine the features of clinical and neurological disorders in patients with chronic cerebral ischemia of various origins. A study of 151 patients with chronic cerebral ischemia was conducted, which were divided into 3 main groups, depending on the genesis of the disease. Cerebral atherosclerosis (group I, 51 patients), hypertension (group II, 50 patients), and cardiovascular system pathology (group III, 50 patients). Clinical and neurological, neuroimaging (SCT, MRI of the brain), neuropsychological, and statistical methods of research were used. In the first group of subjects with CIM, which developed against the background of cerebral atherosclerosis, the predominant clinical sign was headache, lasting from several minutes to several hours (75.5 ± 40.3 minutes). Vertigo was present in 25 (49.02%) patients and was non-systemic in nature. Most of the patients reported increased fatigue in 28 cases (54.9%). 40 (78.4%) of the 51 patients had sleep disorders, mainly sleep disorders (21 cases). 45 (88.2%) of the examined patients had a noise in the head, 8 of them constantly. Memory disorders with a decrease in the function of active memorization were observed in 16 people (31.3%). More vivid clinical manifestations of the disease occurred in-group II patients with CIM, who developed against the background of hypertension. Complaints and neurological symptoms in patients of group II are not clearly expressed, but are more prolonged in comparison with the corresponding symptoms in-group I. In the neurological status of the examined group II patients, the most frequent abnormalities were revival of tendon reflexes, observed in 24 (48%) cases; setting nystagmus 21 (42%), insufficiency of the act of convergence 18 (36%), as well as staggering in the Romberg position (in 24 (48%) cases). In the neurological status of patients of group III, objective symptoms were registered more often than in patients of groups I and II, which, although not of a permanent nature, appeared every time after provoking influences (physical and psychoemotional). **Conclusion.** Headache in patients with CIM is an obligate symptom of the disease. Vertigo in patients with chronic brain ischemia is more prevalent in patients with hypertension, and an increase in neurological disorders - in patients with cardiovascular system pathology. Cognitive changes in patients with chronic brain ischemia against the background of cardiovascular system pathology are accompanied by a more significant neurological deficit and are clinically more pronounced.

Key words: chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, cerebral atherosclerosis, headache, cardiovascular pathology.

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

УДК 616.5 – 002.158– 003.87+615.832.9

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КРИДЕСТРУКТИВНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА

Т.В. Проценко, А.Н. Провизион
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Введение

Себорейный кератоз (СК) – наиболее распространенная доброкачественная эпителиальная опухоль кожи, имеющая множество клинических вариантов. СК располагаются на любом участке кожного покрова, растут медленно, годами, самопроизвольно не исчезают, детали контроля их клеточного цикла не изучены. Болеют лица среднего и пожилого возраста, после 50 лет распространенность достигает 80–100% в популяции [3].

Специфического лечения СК не существует. Показанием к удалению является желание пациента избавиться от косметических недостатков, связанных с очагами СК или их травматизация [1,3].

Одним из методов лечения СК является криодеструкция. Особенности регенерации тканей после криодеструкции обеспечивают образование малозаметных рубцов с хорошими функциональными и эстетическими результатами, что особенно востребовано при локализации очагов СК на коже открытых и эстетически значимых зон, особенно на лице. Наряду с радикальным удалением очага СК максимально сохраняется индивидуальный анатомический рельеф лица, в т.ч. мимическая активность [2,5].

Наряду с хорошими эстетическими и функциональными результатами к достоинствам данного метода можно отнести: отсутствие необходимости общего и местного обезболивания, возможность амбулаторного лечения и одномоментного удаления нескольких очагов СК, низкий процент осложнений, возможность применения у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [2,4,5,6].

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 47 пациентов с единичными очагами СК (до 5 шт.), обратившиеся в Республиканский клинический дерматовенерологический диспансер МЗ ДНР в 2020 году. Среди

пациентов было 18 мужчин и 29 женщин в возрасте от 39 до 76 лет. Алгоритм ведения пациентов включал сбор анамнеза, визуальное и пальпаторное исследование очагов СК, с оценкой формы, консистенции, болезненности; дерматоскопию с фотоархивированием, при необходимости ультразвуковое исследование очагов.

Полученные результаты и их обсуждение

У большинства пациентов – у 33 (70,2%) очаги СК локализовались в пределах одной анатомической области (табл. 1). У 14 (29,8%) пациентов очагами СК было поражено несколько анатомических областей, при этом у 8 (17,0%) пациентов было одновременное поражение кожи лица, волосистой части головы и передней брюшной стенки), у 6 (12,7%) – поражение кожи передней брюшной стенки и спины.

Таблица 1

Анатомические области локализации очагов СК

Анатомическая область локализации СК	Количество пациентов (абс / %)
Волосистая часть головы	3 / 9,1%
Кожа лица (лоб, нос, щека)	5 / 15,2%
Кожа области шеи	4 / 12,1%
Кожа передней грудной стенки	2 / 6,1%
Кожа передней брюшной стенки	6 / 18,2%
Кожа спины	9 / 27,3%
Кожа верхних конечностей	3 / 9,1%
Кожа кистей и пальцев рук	1 / 3,1%
Кожа нижних конечностей	0
Кожа гениталий	0
Всего	33

Суммарно у 47 пациентов был 161 очаг СК, из них пятнистого типа – 31 (19,3%), папулезного – 84 (52,2%), гиперкератотического - 46 (28,5%). Размеры СК у 42 (89,4%) пациентов варьировали от 0,5 до 1,5 см, и лишь у 5 (10,6%) пациентов — от 1,6 до 2,3 см.

Криодеструкцию проводили с помощью **криодеструктора CryoPro** (Cortex Technology, Дания), применяя способы криоорошения или криоаппликации, в качестве хладоагента использовали жидкий азот. Криоаппликаторы подбирали индивидуаль-

но в зависимости от размеров и формы СК, применяя при этом открытые струйные с диаметром отверстия 1, 0 мм, и 0,75 мм или закрытые контактные (5 мм, 10 мм, 15 мм), при использовании последних обращали внимание, чтобы зона воздействия аппликатора превышала размер СК на 1-2 мм. В случаях, когда размеры очага СК превышали 15 мм, применяли «черепичный» метод промораживания, при котором каждый участок СК последовательно подвергался криодеструкции. Проводили три цикла глубокого замораживания очага СК (экспозиция 15 секунд), с последующим его естественным оттаиванием. Относительным противопоказанием к процедуре служил раздраженный тип СК.

Криодеструкция очагов СК проведена однократно в 148 (91,9%) из 161 очагах СК, в два этапа –лишь в 13 (8,1%) случаев. Второй этап криодестукции проводили в ранее намеченных границах, через 5 – 7 дней после первого, при отсутствии достаточно выраженного равномерно некроза ткани в пределах криовоздействия. Все пациенты процедуры криодеструкции перенесли хорошо.

Таблица 2

Результаты криодеструкции СК

Количество очагов СК (n)	Параметры оценки				
	Средная продолжительность воспалительной реакции тканей в месте воздействия (сут)	Средний показатель времени восстановления кожи (сут)	Конечный результат		
			Неизмененная кожа	Атрофический рубец	Гипертрофический рубец
161	3-7	8-14	156 (96,9%)	5 (3,1%)	0

В раннем послеоперационном периоде в зоне криогенного воздействия появлялись гиперемия и отек, иногда образовывались пузыри, заполненные серозной или серозно-геморрагической жидкостью. Эти явления сохранялись 3–4 дня, после чего отек регрессировал,

образовывался струп, который в последующем самостоятельно отторгался, а на его месте оставалась здоровая кожа или атрофический рубец.

Через 1 – 1,5 месяца после удаления очага СК проводили повторный осмотр пациентов. Последующие осмотры проводили 1 раз в три месяца в течение года. Наряду с визуальным осмотром пациента, оценивали эстетические результаты криодеструкции, выполняли дерматоскопию с фотоархивированием, при необходимости ультразвуковое исследование кожи, пациентам давали рекомендации по уходу за кожей в т.ч. фотозащите.

Для оценки результатов применения криодестукции мы анализировали продолжительность воспалительной реакции тканей раны и вокруг нее, длительность полного заживления раны, а также характер рубцовых изменений тканей в зоне воздействия (см. табл. 2).

Выводы

1. Проведенное исследование показало, что криодеструкция жидким азотом является безопасным и эффективным методом радикального лечения СК с хорошей переносимостью у пациентов, в 156 (96,9%) случаях удаления СК нами наблюдалось полное восстановление кожи в месте воздействия без образования рубцов.

2. Достоинством данной методики является щадящее воздействие холода на ткани, что позволяет в послеоперационном периоде восстановить архитектонику кожи, избежать выраженного рубцевания, что особенно важно на открытых участках кожи.

3. Изучение ближайших и отдаленных результатов криодеструкции очагов СК в зависимости от локализации, клинической формы СК, определения показаний и противопоказаний к применению данного являются важными факторами для улучшения результатов лечения данных пациентов.

4. Таким образом, в практике здравоохранения может быть использован щадящий метод удаления очагов СК с хорошей переносимостью и прогнозом.

Литература

1. *Абрамова Т. В., Мураховская Е.К., Ковалева Ю.П. Актинический кератоз: современный взгляд на проблему. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (6):5–13. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13*

2. *Пачес А. И. Опухоли головы и шеи рук. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Практическая медицина, 2013. с. 478.*

3. *Пискалова Т.П., Костенко Е.И., Телешева Л.Ф. Себорейный кератоз: клинические особенности и ассоциация с вирусом папилломы человека рода β2. Альманах клинической медицины. 2017; 2:18–126.*

4. *De Olivera, E. C. V., da Motta V. R. V., Pantoja P.C. [et al.] Actinic keratosis - review for clinical practice. Int. J. Dermatol. 2019; 58 (4):400–407.*

5. *Goldenberg, G. Treatment considerations in actinic keratosis. JEADV. 2017; 31:12–16.*

6. *Goncalves, J. C. Fractional cryosurgery for skin cancer. Dermatol Surg. 2009; 35 (11):1788-1796.*

Резюме

Проценко Т.В., Провизион А.Н. *Опыт применения кридеструктивных методов в лечении себорейного кератоза*

Авторами проанализировано применение криодеструкции в лечении себорейного кератоза, показана его эффективность, хорошая переносимость и эстетическая востребованность у пациентов с различным типом и локализацией СК.

Ключевые слова: себорейный кератоз, лечение, криодеструкция.

Summary

Protsenko T.V., Provizion A.N. *Experience of application of crydestructive methods in treatment of seborea keratosis.*

The authors analyzed the use of cryodestruction in the treatment of seborrheic keratosis, showed its effectiveness, good tolerance and aesthetic demand in patients with different types and localization of SK.

Key words: seborrheic keratosis, treatment, cryodestruction.

Рецензент: к.мед.н., доцент Т.И. Шварева

УДК. 612.015.32-02:612.37-089.87.168.1-06

ОБЪЕМ ДРЕНАЖНОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО СВИЩА

А.В. Торба
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Большая часть осложнений после резекции поджелудочной железы связана с развитием послеоперационной панкреатической фистулы (ПОСПЖ). Частота возникновения ПОСПЖ варьируется в зависимости от терминологии определения, но считается, что она составляет от 10% до 30%. ПОСПЖ способствуют цепи других послеоперационных осложнений - парез с задержкой опорожнения желудка, внутрибрюшной абсцесс, раневая инфекция, сепсис, кровоизлияние, необходимость повторной операции, длительная госпитализация и смертность [1 - 9]. Одна из хирургических догм заключалась в том, что обязательно надо проводить дренаж возле ложа панкреатического анастомоза после резекции поджелудочной железы. Тем не менее, данные рандомизированных исследований поставили под сомнение эту точку зрения, предполагая, что дренажи не только не нужны после резекции поджелудочной железы, но и увеличивают частоту инфекций. Некоторые хирурги отказались вовсе от использования дренажей, тогда как другие начали удалять дренажи в раннем послеоперационном периоде. Решение о моменте удаления основывалось на объеме дренажа и содержании амилазы в нём [3, 6]. Однако мало что известно о динамических послеоперационных изменениях объема дренажа и концентрации амилазы и о том, как эти факторы коррелируют с клинически значимыми ПОСПЖ. Например, не установлено, насколько важны параметры объема и концентрации амилазы (или и то, и другое вместе) для прогнозирования клинически значимых ПОСПЖ. Также не ясно, в какой конкретный послеоперационный день эти факторы имеют предиктивное значение отсутствия/формирования ПОСПЖ.

Отсутствие консенсуса по поводу использования дренажей и влияния ПОСПЖ на результаты лечения пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы, сделали прогнозирование и

оценку серьезности ПОСПЖ актуальной темой исследования [5, 8].

В настоящее время не существует установленных руководящих принципов для интерпретации объемов дренажа и концентрации амилазы, которые предполагают развитие клинически значимого ПОСПЖ. Такие данные необходимы при принятии решения о том, когда следует удалять дренажи, и у каких пациентов требуется более тщательный мониторинг.

Исходя их вышеизложенного, мы провели настоящее исследование с **целью** определения корреляции объемов дренажных жидкостей и концентрации в них амилазы с частотой и выраженностью клинических проявлений ПОСПЖ у пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования

Анализ основывался на данных обзора истории болезни, физических данных, диагностических тестов, терапевтических вмешательств, включая подробные протоколы операций, осложнения, патологические данные и выживаемость. Для всех переменных были использованы стандартизированные определения. В исследование были включены пациенты с патологией поджелудочной железы, требующей резекции. 177 больных, которым в период с 2009 по 2019 г.г. выполнены панкреатодуоденэктомии по Уипплу и дистальные панкреактэктомии составили когортную базу. Пациенты, перенесшие энуклеацию опухоли или центральную панкреатэктомию, были исключены. Анализ демографических данных включал возраст на момент постановки диагноза, пол и прочие базовые показатели. Анализируемые оперативные данные включали текстуру поджелудочной железы по оценке хирурга (жесткая и мягкая), размер просвета протока поджелудочной железы, который был измерен во время операции (расширенный или нормальный), предполагаемую кровопотерю (КП), время операции и анастомотическая техника. ПОСПЖ был определен и оценен с использованием критериев ISGPF. Эта классификационная схема основана на клинических признаках, инструментальных методах диагностики, необходимости повторного вмешательства и развитии сепсиса.

В настоящем исследовании применялись оценки ISGPF, и наличие единственного критерия переводило оценку в следующую высшую категорию. Например, пациент с биохимической утечкой (тип1 ПОСПЖ), у которого не было никаких клинических признаков, кроме одной лишь температуры 38 С, считался в категории типа 2

ПОСПЖ. Общая суточная «производительность» дренажной жидкости и максимальная концентрация амилазы, в любом моменте времени полученная, записывались как параметр для анализа. Все остальные осложнения в течение 30 дней после операции были также включены в анализ. Мы определяли послеоперационную продолжительность пребывания (ПП) как дни в больнице, начиная с 1-го дня после операции и включая день выписки (хотя пациенты обычно уходили утром). Гастропарез был определен как неспособность возобновить оральное потребление твердой пищи к 10 послеоперационному дню. Раневая инфекция была определена как гнойное отделяемое из раны. Внутрибрюшная инфекция была определена как наличие жидкости, требующей чрескожного дренажа или релапаротомии (с положительной культурой). Лихорадка была определена как регистрация температуры, превышающей или равной 38 С. Утечка желчи определялась как дренаж из брюшной полости жидкости с документированным уровнем билирубина, равным или превышающим сывороточные значения, или зеленого цвета. Повторная операция была определена как возвращение в операционную, но пациентов, которым требовался чрескожный дренаж, в эту категорию не включали.

В течение всего периода исследования соблюдали единый протокол установки дренажей. Для процедуры Уиппла два дренажа были введены через правый фланк. Один был размещен сзади, а другой - перед желчевыводящими и панкреатическими анастомозами. Для дистальной панкреатэктомии один дренаж вводили через левый фланк и располагали вблизи пересеченного края поджелудочной железы. Дренажи фиксировали швами на уровне кожи и оставляли на месте до тех пор, пока объем жидкости не превышал 20 мл в день в течение двух последовательных дней, а концентрация амилазы была меньше, чем в сыворотке крови (60360 ед / л).

Статистическая обработка материала. Собранные демографические и специфические для пациента данные включали: возраст, предоперационный сывороточный альбумин, индекс массы тела, предоперационный билирубин и хронические заболевания (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая почечная недостаточность). Процедурные данные включали: панкреатическую текстуру, размер просвета протоков поджелудочной железы, время операции и предполагаемую кровопотерю (КП), метод анастомоза и размещение стента поджелудочного протока.

Описательные статистические данные были использованы для обобщения демографических данных и характеристик пациентов. Сравнение между пациентами, у которые формировался ПОСПЖ, и пациенты без ПОСПЖ были сделаны с использованием точного критерия Фишера для категориальных переменных и критерия суммы рангов Уилкоксона для непрерывных переменных. Точный логистический регрессионный анализ был выполнен для изучения факторов, связанных с развитием ПОСПЖ у пациентов, которые прошли процедуру Уиппла. Данные были преобразованы в логарифм для уменьшения вариаций. Оптимальный порог был оценен путем минимизации евклидова расстояния от идеального предиктора в верхнем левом углу кривой ошибок (ROC) со 100% чувствительностью и 100% специфичностью для общего объема дренажа и величины амилазы в нём в послеоперационном периоде (дни 1–7).

Полученные результаты и их обсуждение

Из общего числа пациентов (n = 177) у 121 была сделана панкреатодуоденэктомия (процедура Уиппла), а у 56 - дистальная панкреатэктомия.

Из 121 пациента, проходящих процедуру Уиппла, 52 (43,0%) были мужчинами, а средний возраст группы составил 64 года. Наиболее частыми причинами хирургического вмешательства были аденокарцинома поджелудочной железы (46,3%), ампулярные поражения (17,4%), хронический панкреатит (15,7%) и кистозные поражения (14,0%). Распределение пациентов с твердой (49,1%) и мягкой (50,9%) текстурой поджелудочной железы было сходным. Число пациентов с нормальным (<3 мм, 46,3%) или расширенным (>3 мм, 53,7%) протоком поджелудочной железы также было сопоставимым. Анастомоз конец-в-бок протоков в слизистую оболочку поджелудочной железы к тощей кишке использовался гораздо чаще (95,0%) по сравнению с инвагинационным (погружаемым) (5,0%). Медиана КП составляла 400 мл при времени продолжительности операции 442 мин.

Медиана продолжительности пребывания в стационаре составила 8 дней. Наиболее распространенные послеоперационные осложнения включали инфекцию брюшной раны (12,4%), гастропарез, определяемый как отказ от употребления твердой пищи до 10 дней (5,8%) и лихорадку (температура 38 С) (5,0%). Повторная операция была выполнена шести пациентам (5,0%), двум из которых потребовалось госпитализация в ОИТ. Пять других пациентов (4,1%) нуждались в интенсивной терапии, не требуя дальнейше-

го хирургического вмешательства. После операции у 52 пациентов (43,0%) развились ПОСПЖ всех типов в соответствии с определением ISGPF, а 35 (28,9%) из ПОСПЖ были клинически скрытыми (тип 1). У 17 пациентов (14,1%) были клинически значимые ПОСПЖ (тип 2 и тип 3). Только у двух из этих пациентов были осложнения, достаточные, чтобы соответствовать критериям для ПОСПЖ типа 3. У 3 из 6 пациентов, нуждающихся в повторной операции, вообще не было ПОСПЖ даже 1 типа. Раневая инфекция была отмечена у 15 пациентов, из которых у 40% был 2 тип ПОСПЖ. Из 7 пациентов с гастропарезом у 3 (42,9%) был свищ 2 типа. 2 пациентов (1,7%) с утечкой желчевыводящих путей также имел место ПОСПЖ. У 2 пациентов развились внутрибрюшные инфекции после операции, но ни у одного из этих пациентов не было повышенных концентраций амилазы в дренаже (свища не было).

Пятьдесят шесть процедур дистальной панкреатэктомии были выполнены для пациентов со средним возрастом 62 года. Двадцать шесть пациентов (46,4%) были мужчинами, и наиболее распространенными диагнозами были кистозные поражения (30,4%), аденокарцинома (28,6%) и хронический панкреатит (17,9%). Почти половина пациентов имели нормальный размер протока поджелудочной железы, хотя информация о размере протока отсутствовала у 35,7%. Двадцать девять пациентов (69,1%) имели мягкую структуру поджелудочной железы. Контроль края резекции поджелудочной железы был достигнут наложением скрепок степлера (41,1%) или наложением швов (58,9%). Медиана кровопотери (КП) была 300 мл со средним временем работы 269 мин. Как и ожидалось, продолжительность пребывания в стационаре и частота осложнений была ниже при дистальной панкреатэктомии по сравнению с процедурой Уиппла. Наиболее распространенным послеоперационным осложнением, как и при процедуре Уиппла, была раневая инфекция (7,1%). Другие осложнения включали внутрибрюшную инфекцию (3,6%), гастропарез (1,8%) и лихорадку (1,8%). Двум пациентам (3,6%) потребовалась повторная операция, одному из которых потребовалась помощь на уровне отделения интенсивной терапии. Оба эти пациента были классифицированы как имеющие свищ типа 3. Факторы прогнозирования клинически значимого ПОСПЖ Анализ факторов, прогнозирующих клинически значимые ПОСПЖ, проводился только в когорте с процедурой Уиппла, учитывая небольшое количество клинически значимых

ПОСПЖ в группе дистальной панкреатэктомии. Не было обнаружено статистически значимой связи между демографическими или оперативными характеристиками и формированием ПОСПЖ. Не было никакой связи между развитием клинически значимого послеоперационного свища и какими-либо из следующих характеристик: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), анамнез ишемической болезни сердца, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная недостаточность, предоперационный уровень билирубина или альбумина в сыворотке, патологические диагнозы / показания для резекции, наличие мягкой поджелудочной железы или малого просвета протока, время операции, КП или использование стента панкреатического протока для анастомоза.

Среди 17 пациентов (14%), у которых была клинически значимая (тип 2 или 3) утечка после процедуры Уиппла, и 2 пациентов (4%) после дистальной панкреатэктомии, был широкий диапазон тяжести осложнений. Трое из четырех пациентов с ПОСПЖ 3 типа должны были быть возвращены в операционную или в отделение интенсивной терапии. У одного из этих пациентов наблюдалась комбинированный желчный и поджелудочный свищ. Желчный свищ оказался преходящим и разрешился в течение 24 ч с помощью чрескожного дренирования. Большинство свищей контролировалось с помощью дренажей, размещенных при операциях, но некоторые из них требовали либо дополнительного чрескожного дренажа, либо релапаротомии. Как и ожидалось, пациенты с клинически значимыми ПОСПЖ чаще имели сложное послеоперационное течение. Эти больные были более склонны к развитию раневой инфекции (P = 0,0073), лихорадке 38° C (P = 0,036) и утечке из желчевыводящих путей (P = 0,019). Неудивительно, что показатели госпитализации (P = 0,0196) и повторной операции (P = 0,0357) также были выше у пациентов с клинически значимым POPF. Данные по суточному объему дренажной жидкости в течение первых 10 дней после операции значительно не отличались по объему между пациентами без свища или с биохимическими свищами (тип 1) и пациентами с клинически значимыми ПОСПЖ (тип 2 или 3). Данные по суточной концентрации амилазы в течение первых 10 дней после операции были проанализированы построением ROC-кривых для концентрации амилазы в дренаже и рассчитаны оптимальные пороговые значения для суточной концентрации амилазы. Хотя средняя концентрация амилазы была значительно выше у пациентов с ПОСПЖ типа 2 и 3 через 1–6 дней после операции, не было ни одного дня, чтобы

концентрация амилазы предсказывала клиническую утечку лучше, чем простая классификация всех пациентов по параметру «отсутствие утечки» (максимальная точность = 86,1%).

В настоящем исследовании не найдено различий в объеме жидкости у пациентов без свищей или ПОСПЖ 1 типа и у пациентов с ПОСПЖ 2 и3 типов. Однако концентрация амилазы была значительно выше в 1-6-ые послеоперационные дни у пациентов, у которых развился ПОСПЖ 2 и 3 типов. Тем не менее, с точки зрения прогностической ценности, утечка амилазы неадекватна в качестве предиктора развития ПОСПЖ 2 и 3 типов. В этом исследовании ROC-анализ показал, что оптимизация чувствительности связана со значительным увеличением частоты ложноположительных прогнозов, что делает данные по объёму выделяемой жидкости сомнительными, если, как в нашей работе, будет иметь место значительное число больных с биохимическими утечками (ПОСПЖ типа 1).

В других исследованиях изучалось значение величин концентраций дренажной амилазы в послеоперационном периоде в качестве предиктора ПОСПЖ [4 – 6]. Важное различие нашего исследования состоит в том, что мы измеряли утечку амилазы каждый день до удаления дренажей. Хотя это не делается в клинической практике, мы ежедневно измеряли утечку амилазы, чтобы можно было точно оценить истинное значение этих измерений независимо от дня оценки. Нами показано, что с помощью данных о концентрации дренажной амилазы невозможно предсказать развитие ПОСПЖ 2 и 3 типа.

В настоящем исследовании мы наблюдали 14%-ную частоту ПОСПЖ 2 и 3 типа, что не отличается от других публикаций [1 – 6]. Общая частота свищей (1, 2 и 3 типов) была 39% по сравнению с 27-30% в других исследованиях. Однако у большинства наших пациентов (67%) были биохимические утечки (тип 1), тогда как другие исследования сообщали лишь о 47%. В раннем послеоперационном периоде у большинства из них выздоровление наступило без осложнений. У других пациентов, у которых в конечном итоге развилась клинически значимая ПОСПЖ, в раннем послеоперационном периоде не было жидкости, богатой амилазой, в дренажах. Патофизиология, связанная с клинически значимым свищом, может включать более поздние послеоперационные события, такие как инфекция, или совпадать с возобновлением перорального приема и стимуляцией секреции поджелудочной железы [5-9]. Это может

объяснить, почему в раннем послеоперационном периоде точность прогноза клинически значимых ПОСПЖ невысокая.

Хотя основная цель настоящего исследования состояла в том, чтобы определить прогностическую ценность данных по характеру дренажной жидкости, мы также рассмотрели другие факторы, которые могут предсказать ПОСПЖ. Мягкая структура поджелудочной железы и небольшой диаметр протоков коррелируют с развитием клинически значимого ПОСПЖ. Риск ПОСПЖ может быть еще больше повышен при чрезмерной интраоперационной кровопотере, диабете, болезни сердца и длительном времени операции, что также показано в других исследованиях [9]. Мы не выявили каких-либо статистически значимых связей между клинически значимым ПОСПЖ и текстурой поджелудочной железы, размером просвета протока, возрастом, временем операции, КП, предоперационным сывороточным альбумином, индексом массы тела, предоперационным уровнем билирубина, интеркурентными хроническими заболеваниями и размещение во время операции стента протока поджелудочной железы.

Вывод

Мы полагаем, что на основании наших данных и предыдущих исследований основной вывод для клинициста заключается в том, что у многих пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы, будет повышенная концентрация дренажной амилазы, и большинство из этих пациентов будут выздоравливать без осложнений. Этот факт был отражен в определении ISGPF, которое стратифицирует ПОСПЖ на основании клинической тяжести. Кроме того, наше исследование демонстрирует, что степень, с которой повышается уровень амилазы, и объем дренажа в любой конкретный послеоперационный день не обязательно являются точным способом предсказать, у каких пациентов разовьется клинически значимый ПОСПЖ. Таким образом, данные по анализу дренажной жидкости можно использовать лишь для прогнозирования биохимической утечки (ПОСПЖ 1 типа).

Литература

1. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. Am. J. Surg. 2009; 197:702–709.

2. Cheng-Xiang Guo, Yi-Nan Shen, Qi Zhang, et al. Prediction of postoperative

pancreatic fistula using a nomogram based on the updated definition. Ann. Surg. Treat. Res. 2020; 98(2): 72–81.

3. Pratt W., Maithel S.K., Vanounou T., Callery M.P., Vollmer C.M. Postoperative pancreatic fistulas are not equivalent after proximal, distal, and central pancreatectomy. J. Gastrointest Surg. 2006; 10:1264–1278, discus-sion 78–9.

4. Kong J., Gananadha S., Hugh T.J., Samra J.S. Pancreatoduodenec-tomy: role of drain fluid analysis in the management of pancreatic fistula. ANZ J. Surg. 2008; 78:240–244.

5. Murakami Y., Uemura K., Hayasidani Y., et al. A soft pancreatic remnant is associated with increased drain fluid pancreatic amylase and serum CRP levels following pancre-atoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2008; 12: 51–56.

6. Callery M.P., Pratt W.B., Vollmer C.M.Jr. Prevention and management of pancreatic fistula. J. Gastrointest. Surg. 2009; 13: 163–173.

7. Wataru Izumo, Ryota Higuchi, Takehisa Yazawa, Shuichiro Uemura, Masahiro Shiihara, Masakazu Yamamoto. Evaluation of preoperative risk factors for postpancreatectomy hemorrhage. Langenbecks Arch Surg. 2019; 404(8): 967–974. doi: 10.1007/s00423-019-01830-w

8. Sung Geun Kim, Kwang Yeol Paik, Ji Seon Oh. The vulnerable point of modified blumgart pancreaticojejunostomy regarding pancreatic fistula learned from 50 consecutive pancreaticoduodenectomy. Ann Transl. Med. 2019; 7(22): 630. doi: 10.21037/atm.2019.10.89

9. Youngju Ryu, Sang Hyun Shin, Dae Joon Park, Naru Kim, Jin Seok Heo, Dong Wook Choi, In Woong Han.Validation of original and alternative fistula risk scores in postoperative pancreatic fistula. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2019 ; 26(8): 354–359. doi: 10.1002/jhbp.638

Резюме

Торба А.В. *Объем дренажной жидкости для прогнозирования клинически значимого панкреатического свища.*

Введение: послеоперационный панкреатический свищ (POPF) является распространенным и тяжелым осложнением резекции поджелудочной железы. Цель: оценить, насколько точно можно прогнозировать клинически значимый ПОСПЖ по оценке параметров дренажной жидкости. Методы: для определения прогностических факторов. была проанализирована база данных 177 больных после резекций поджелудочной железы с изучением концентрации амилазы и объемами дренажной жидкости. Результаты: у 26 (46,4%) из 56 пациентов, перенесших дистальную панкреатэктомию, и у 52 (43,0%) из 121 пациента Уиппла появились ПОСПЖ (от 1 до 3 типа): тип 1 – 24 (42,9%) и тип 3 – 2, (3,6%) развился после дистальной панкреатэктомии, тогда как после процедуры Уиппла свищи были классифицированы как тип 1 (35, 28,9%), тип 2 (15, 12,4%) и тип 3 (2, 1,7%). Анализ данных дренирования был ограничен процедурами Уиппла, потому что только у двух пациентов была

обнаружена клинически значимая утечка после дистальной панкреатэктомии. Суточный общий объем дренажа не различался у пациентов с клинической ПОСПЖ(типы 2 и 3) и пациентов без клинической утечки (без утечки и типа 1) в послеоперационный день с 1 по 7. Хотя средняя концентрация амилазы была значительно выше у пациентов с клинической утечкой на ПОД 1–6, не было дня, чтобы концентрация амилазы предсказывала клиническую утечку лучше, чем просто классификация всех пациентов как «отсутствие утечек» (максимальная точность = 86,1% для ПОД1). Заключение. Данные по концентрации амилазы в раннем послеоперационном периоде не являются чувствительным или специфическим предиктором того, у каких пациентов появится клинически значимый ПОСПЖ после резекции поджелудочной железы.

Ключевые слова: заболевания поджелудочной железы, хирургия, хронический панкреатит, послеоперационный свищ.

Summary

Torba A.V. *Drainage fluid volume to predict clinically significant pancreatic fistula. Introduction: postoperative pancreatic fistula (POPF) is a common and severe complication of pancreatic resections.*

Objective: to evaluate predictive accuracy of clinically significant POPF by assessing the parameters of drainage fluid. Methods: to determine prognostic factors, a database of 177 patients after pancreatic resections was analyzed with a study of amylase concentration and drainage fluid volume. Results: in 26 (46.4%) of 56 patients who underwent distal pancreatectomy, and in 52 (43.0%) of 121 patients after Wipple procedure were POPF (types 1 to 3): type 1 - 24 (42.9%) and type 3 - 2, (3.6%) developed after distal pancreatectomy, whereas after the Whipple procedure, fistulas were classified as type 1 (35, 28 , 9%), type 2 (15, 12.4%) and type 3 (2, 1.7%). The analysis of drainage data was limited to Whipple procedures because only two patients had a clinically significant leak after distal pancreatectomy. The daily total drainage volume did not differ in patients with clinical POPF (types 2 and 3) and patients without clinical leakage (without leakage and type 1) on the postoperative day from 1 to 7. Although the average amylase concentration was significantly higher in patients with clinical leakage at POD 1–6, there was no day for amylase concentration to predict clinical leakage better than simply classifying all patients as “no leakage” (maximum accuracy = 86.1% for AML1). Conclusion Data on amylase concentration in the early postoperative period are not a sensitive or specific predictor of which patients will have clinically significant PSIP after pancreatic resection.

Key words: pancreatic disease, surgery, chronic pancreatitis, postoperative fistula.

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

УДК 616.12–008.64–036.12–005.4: 616.155.194–036.2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Е.В. Щукина [1], И.Н. Цыба [1], Б.А. Пивнев [1], В.Г. Орехова [2], Е.Б. Жукова [2], С.Н. Бутенко [1], Ю.Б. Шестерина [1]

1. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», МЗ ДНР;

2. – Центральная городская клиническая больница № 3 г. Донецка, МЗ ДНР

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в экономически развитых странах по частоте встречаемости продолжает занимать лидирующее место в структуре инвалидизации и летальности от сердечно-сосудистых причин [3, 5]. По данным ряда эпидемиологических исследований, ХСН с клиническими проявлениями в странах Европы и США выявляется с частотою от 0,4 до 2,5 %, а среди лиц старше 70 лет ее распространенность достигает 10-20 %. Уровень смертности у пациентов с ХСН является чрезвычайно высоким: 80% мужчин и 70% женщин в возрасте старше 65 лет умерли в течение 8 лет после постановки диагноза. Смертность в этой возрастной группе достигает 44,5; 76,5 и 87,6 % через 1, 5 и 10 лет соответственно. За последние десять лет смертность от ХСН возросла на 25% [5].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) рассматривается как одна из наиболее частых причин развития ХСН. По данным ряда контролируемых рандомизированных исследований, ишемическая этиология составляет около 70 % всех случаев ХСН, что обосновывает актуальность проблемы [2, 5, 8].

Наличие анемии увеличивает клиническую выраженность ХСН, повышает риск повторных госпитализаций, увеличивает смертность [1, 2, 4]. Анемия (чаще – железодефицитная) присутствует, по данным различных исследователей, у 10-55% таких больных. В развитии хронического дефицита железа при ХСН играют роль нару-

шения его высвобождения и утилизации (в совокупности определяющие становление и нарастание так называемой «анемии хронического заболевания»), повышение продукции провоспалительных цитокинов, наличие сопутствующей хронической болезни почек, приём ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антитромботических препаратов [1, 6, 9]. Дефицит железа при ХСН оказывает негативное влияние на энергетический баланс миокардиоцитов, увеличивает оксидативный стресс, способствует ишемизации миокарда, ускоряет процессы его ремоделирования; все эти факторы в итоге реализуются в дополнительном ухудшении сердечно-сосудистого прогноза [1, 2, 7, 8].

Целью нашего исследования является изучить распространенность анемии в целом и железодефицитной анемии (ЖДА) в частности среди больных с ХСН, обусловленной ИБС.

Материал и методы исследования

Нами обследовано 158 больных с ХСН, обусловленной ИБС, среди которых было 97 (61,4 %) мужчин и 61 (38,6 %) – женщина в возрасте от 47 до 94 лет (средний возраст составил 70,5 ± 14,6 года).

ХСН I функционального класса (ФК) по классификации NYHA имела место у 27 (17,1 %) пациентов, II ФК – у 38 (24,1 %) и III К – у 93 (58,8 %) больных. Перенесенный инфаркт миокарда был у 53 (33,5 %) пациентов, артериальная гипертензия II-III степени была диагностирована у 133 (84,2 %) больных, сахарный диабет 2 тип был выявлен у 52 (32,9 %). Наряду с общеклиническим стандартными исследованиями всем больным с анемией выполнялось определение содержания в сыворотке крови железа, ферритина и трансферрина, проводился расчет коэффициента насыщения железом трансферрина (КНТ). Для подтверждения наличия ЖДА определялась также латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС). Наличие ЖДА устанавливалось при снижении КНТ менее 25,5 и повышении ЛЖСС более 62 мкмоль/л.

Полученные результаты и их обсуждение

У 70 (44,3 %) из 158 больных с ХСН выявлялась анемия различной степени тяжести. Среди больных с анемией было 28 мужчин (40,0 %) и 42 (60,0%) женщины в возрасте от 47 до 94 лет (в среднем 70,5 ± 14,6 года). Пациентов с ХСН ФК II – 26 (37,1 %) , ФК III 46 (62,9%). Перенесенный инфаркт миокарда был у 11 (15,7 %) пациентов, артериальная гипертензия II – III степени была диагностирована у 59

(84,2%) больных, сахарный диабет 2 тип был выявлен у 12 (17,1%).

Анемия легкой степени была выявлена у 55 (78,6%) больных, умеренной – у 12 (17,2 %) и тяжелой – у 3 (4,2 %).

Среди пациентов с ХСН и анемией, ЖДА, устанавливаемая при снижении коэффициента насыщения железом трансферрина (КНТ) и повышении латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС), определялась в 39 (55,7%) из 70 наблюдений, при этом уровни железа сыворотки широко варьировали, а содержание ферритина и трансферрина у подавляющего большинства больных были в пределах нормы. У 28 (40,0 %) больных с ХСН и анемией, анемия была обусловлена сниженной функцией почек – скорость клубочковой фильтрации у всех была менее 60 мл/мин.

У 3 (4,3 %) пациентов анемия трактовалась как "анемия хронического заболевания" – и, более вероятно, была обусловлена повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и/или приемом лекарственных препаратов. Среди 39 больных с верифицированной ЖДА было 17 мужчин и 22 женщины. Возраст мужчин с ЖДА был от 64 до 82 лет (средний возраст 72,5 ± 9,7 лет) и женщин от 65 до 94 лет (средний возраст 75,4 ± 10,7 лет) ($p > 0,05$).

Уровни сывороточного железа, оцениваемые с учетом пола и возраста пациентов указанной группы, широко варьировали от 1,8 мкмоль/л до 45,9 мкмоль/л (среднее значение составило 12,6 ± 7,76 мкмоль/л). Уровни ферритина (в 67 (92,3 %) случав) и трасферрина (68 (94,8%) случаев) у подавляющего большинства лиц с ЖДА были в пределах нормы. Пониженные их концентрации имели место только у 3 больных и 1 соответственно.

Выводы

1. У больных ХСН, обусловленной ИБС распространенность анемии в целом (44,3 %) и ЖДА в частности (24,7 %) довольно высока.

2. Изолированное определение уровней сывороточного железа, ферритина и трасферрина в качестве маркеров ЖДА у больных с ХСН не информативно.

3. Для верификации ЖДА пациентам необходимо определять коэффициента насыщения железом трансферрина и латентную железосвязывающую способность сыворотки.

Литература

1. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. // Кардиология. – 2019. – № 59 (4S). – С. 4-20.

2. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина, Н.Г. Бенделиани // Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. – 2019. – № 8 (1). – С. 68-73.

3. Дядык А. И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / Под ред. А. И. Дядыка, А. Э. Багрия. – Львів: Медицина світу, 2009. – 418 с.

4. Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью / К.Х. Захидова // Кардиология. –2018. – Т.58, № 1. – С.25-31.

5. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] / Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С.10-164.

6. Cunha, G.J.L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions [Text] / G.J.L. Cunha, B.M.L. Rocha, L. Menezes Falcão // Eur. J. Intern. Med. – 2018. – Vol. 52. – P.1-7.

7. Grote Beverborg N. Anemia in heart failure. Still Relevant? / Grote Beverborg N. // ACC Heart Fail. – 2018. – № 6 (3). – P. 201-208.

8. Prognostic impact of anemia in patients with chronic heart failure – with special reference to clinical background: report from the CHART-2 Study / T. Yamauchi, Y. Sakata, T. Takada T [et al.]; CHART-2 investigators // Circ. J. –2015. – Vol.79, № 9. – P.1984-1993.

9. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure / Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P. [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 205. – P. 6-12.

Резюме

Щукина Е. В., Цыба И. Н., Пивнев Б.А. , Орехова В.Г., Жукова Е.Б., Бутенко С.Н., Шестерина Ю.Б. *Распространенность анемии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.*

Хроническая сердечная недостаточность в экономически развитых странах по частоте встречаемости продолжает занимать лидирующее место в структуре инвалидизации и летальности от сердечно-сосудистых причин. Наличие анемии увеличивает клиническую выраженность сердечной недостаточности, повышает риск повторных госпитализаций, увеличивает смертность. Цель исследования – изучить распространенность анемии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Обследовано 158 больных (61 % – мужчин и 39 % – женщин, средний возраст 70,5 ± 14,6 года) с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Всем больным определяли содержания в сыворотке крови железа, ферритина и трансфер-

рина, рассчитывали коэффициента насыщения железом трансферрина. В результате проведенного исследования установлено, что у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза распространенность анемии довольно высока и в целом составляет 44,3 % и железодефицитной анемии 24,7 %. Изолированное определение уровней сывороточного железа, ферритина и трасферрина в качестве маркеров железодефицитной анемии не информативно. Для верификации железодефицита пациентам необходимо определять коэффициента насыщения железом трансферрина и латентную железосвязывающую способность сыворотки.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, дефицит железа

Summary

Shchukina E.V., Tshiba I.N., Pivnev B.A., Orehova V.G., Zhukova E.B., Butenko S.N., Shesterina Yu.B. *Prevalence of anaemia in patients of ischemic heart failure.*

Chronic heart failure in economically developed countries in terms of frequency of occurrence continues to occupy a leading place in the structure of disability and mortality from cardiovascular causes. Anemia increases the clinical severity of heart failure, increases the risk of re-hospitalizations, and increases mortality. The aim – is to study the prevalence of anemia in patients with ischemic heart failure. We examined 158 patients (61% men and 39% women, mean age 70.5 ± 14.6 years) with ischemic heart failure. In all patients, the content of iron, ferritin and transferrin in the blood serum was determined, and the coefficient of saturation of transferrin with iron was calculated. As a result of the study, it was found that in patients with ischemic heart failure, the prevalence of anemia is quite high and in general is 44.3% and iron deficiency anemia is 24.7%. Isolated determination of serum iron, ferritin and transferrin levels as markers of iron deficiency anemia is not informative. To verify iron deficiency, patients need to determine the iron saturation coefficient of transferrin and the latent iron-binding capacity of serum.

Keywords: heart failure, анемия, iron deficiency.

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

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

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

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

2. Язык публикации - русский.

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, которые имеют перспективы дальнейших исследований.

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, рисунками, диаграммами, микрофото и др. Иллюстрации приводятся после их первого упоминания.

10. Список литературы оригинальных работ должен быть объемом 10-20 источников (не менее 2-х латиницей), обзоров, лекций - 40 источников. Расположение источников по упоминанию в тексте. Ссылка на библиографические источники в тексте даются в квадратных скобках. В сборнике проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных.

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, 2021. - Випуск 5 (167). - 176 с.

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

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

Сайт издания: http:// ecoproblemlug.ucoz.ua/

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая

Контактный телефон: 072-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

доктор мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: siderman1978@mail.ru

Подписано к печати 02.11.2021 г.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Book Antiqua.
Печать ***RISO.*** Условн. печатн. листов 18,2.
Тираж 100 экз. Заказ 102
Цена договорная.