

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 6 (168)

**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 №1 от 06.01.2022).

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

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

Свидетельство о регистрации № ПИ 000127 от 20.03.2018 г.

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

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

PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Volume 168, № 6

Editor in Chief
prof. Ya.A. Sotskaya, M.D., Sci.D.

The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of SAINT LUKA LSMU (proceeding № 1 from 06.01.2022).

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

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

© SAINT LUKA LSMU, 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

<i>Введение.....</i>	6
----------------------	---

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

<i>Бибик В.В., Самойлов А.В., Бибик И.В. Патофизиологические механизмы системной реакции организма на травму.....</i>	9
<i>Бобрышева И.В., Бобрышева А.А. Особенности гистологического строения белой пульпы селезенки крыс на фоне применения циклофосфамида.....</i>	29
<i>Серкина А.Н., Демьяненко Е.В., Соловьева И.В., Бибик В.В., Пащенко Н.А., Оберемок С.Е. Изменение уровней внутриклеточных ферментов сыворотки крови крыс после нанесения костного дефекта на фоне внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток.....</i>	34
<i>Налётова О.С. Показатели системы глутатиона у больных хронической патологией гепатобилиарной системы, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.....</i>	45
<i>Торба А.В. Прогностическое влияние пред- и послеоперационных уровней тромбоцитов и С-реактивного белка у больных раком поджелудочной железы.....</i>	51

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

<i>Гончарова Л.Н. Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.....</i>	66
<i>Ершова И.Б., Ширина Т.В. Особенности показателей гуморального иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей.....</i>	72
<i>Николенко О.Ю., Майлян Э.А. Показатели гуморального звена иммунитета у горнорабочих угольных шахт с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от носительства <i>Staphylococcus aureus</i>.....</i>	78
<i>Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническими персистирующими вирусными инфекциями на фоне вторичного иммунодефицитного состояния.....</i>	84

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Азаб Х., Торба А.В., Азаб С.А. Сравнительная цитологическая и гистологическая оценка первичных поражений костей и мягких тканей...	93
Бибик И.В. Современный взгляд на проблему рациональной фармакотерапии болевого синдрома (обзор литературы).....	106
Бобык О.А. Проблема личностного здоровья жителей луганской народной республики в условиях депрессивной социально-экономической среды...	117
Бондаренко М.В. Распространенные аллергические поражения кожи у детей раннего возраста.....	128
Бондаренко В.О., Семикоз Н.Г. Методы профилактики утечки поджелудочной железы после панкреатэктомии.....	141
Ветчинникова Т.А., Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Луговсков Е.А. Перспективы применения этилметилгидроксипиридина сукцината при кардиореспираторной патологии у лиц, злоупотребляющих алкоголем.....	157
Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Миминошвили В.Р., Зубрицкий К.С., Паламарчук Ю.С. Гендерные особенности морфо-функционального состояния сердца в условиях метаболических нарушений.....	167
Клемин В.А., Чайковская И.В., Ворожко А.А. Распространенность, медицинская и социально-экономическая значимость адентии. Методы ортопедического лечения адентии.....	176
Проценко Т.В., Провизион А.Н. Опыт топического применения имиквимода в лечении себорейного кератоза.....	185
Сульженко М.Ю., Гридина И.В., Лесина А.Б., Евдокимова Е.Н., Руденко Т.Г. Структура заболеваемости девочек-подростков с железодефицитными состояниями.....	190
Хабарова А.В., Соцкая Я.А. Особенности гриппа в период пандемии COVID-19.....	199
Шаповалова И.А., Саламех К.А., Иценко О.И., Глянченко А.П. Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19.	208
Шевченко А.С., Щукина Е.В., Алешечкин П.А., Рыбалко Г.С., Сарбаш И.В. Электрическая активность миокарда и ее влияние на возникновение фибрилляции предсердий у постинфарктных больных.	216
Щукина Е.В., Маловичко И.С., Алешечкин П.А., Бутенко С.Н., Грушко И.В., Орехова В.Г., Волкова И.Н., Шестерина Ю.Б., Панчишко А.С. Оценка качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с наличием анемии	225

ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 6 (168) 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» 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**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
СИСТЕМНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ТРАВМУ****В.В. Бибик, А.В. Самойлов, И.В. Бибик***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Современные локальные военные конфликты на планете являются отличительной чертой начала XXI века, поскольку у крупных ядерных держав появилось понимание того, что наличие оружия массового уничтожения может привести к фатальным последствиям для всего человечества, а его наличие может рассматриваться только как фактор сдерживания. Локальные боевые действия становятся своеобразной площадкой для изучения влияния современных поражающих факторов на организм человека. Последствия гражданской войны на Донбассе, такие как огнестрельные ранения (пулевые, осколочные, сквозные, слепые, касательные, проникающие, непроникающие, изолированные, множественные, сочетанные, комбинированные) и взрывные и минно-взрывные травмы, переломы актуализировали углубленное изучение вопросов оказания первой медицинской помощи, реанимационных мероприятий, хирургических вмешательств, реабилитации механической травмы и ее последствий путем исследования системной реакции организма.

По данным Всемирной организации здравоохранения [1], в мире причиной 10% смертей и 16% инвалидностей являются травмы, опережая такие общеизвестные инфекционные болезни, как ВИЧ/СПИД, туберкулез и малярия вместе взятые. Удельный вес летальных исходов в мире по причине травм растет. В 2020 году дорожно-транспортные происшествия заняли пятое место по инвалидности и летальности. Число костных травм с возрастом увеличивается, пиковая возрастная группа пациентов приходится на второе десятилетие жизни. Анализируя структуру травматизма [2] становится очевидным, что бытовые травмы достигают 70 %, производственные наблюдаются у 4 %, каждая пятая травма наносится на улице, и в то же время, транспортные травмы характерны для 2 % травмированных, а 1 % приходится на

долю спортивных травм. Каждый год около 13 млн. человек страдает по причине травматизма, значительное число которых заканчивается смертью. В то же время 40000 человек в год гибнет от травм по причине автомобильной аварии. Поверхностные травмы наблюдаются около 30%, открытые раны - почти 20 %, а вывихи и растяжения - более 10 % от общего количества травм. По данным Министерства обороны Российской Федерации [3] более 500 военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС РФ) ежегодно погибает при исполнении своих обязанностей, более 20 тысяч человек получают травмы с трудопотерями. В результате анализа травм среди военнослужащих и курсантов высших военных учебных заведений становится очевидным, что более 55% приходится на переломы, около четверти - на ушибы, 10% - на вывихи, около 6% - на проникающие раны и черепно-мозговые травмы.

Воспалительная реакция всегда сопровождает механические травмы и переломы, является необходимым системным ответом организма для восстановления. Она вызвана гормональными, метаболическими и иммунными медиаторами, очевидно, связанными с метаболическими реакциями, а также ишемией, гиповолемией и вторичным иммунным ответом. Данный каскад звеньев стал вектором для научного поиска причинно-следственной связи системной реакции организма на скелетную травму, которая является триггерным фактором для отдаленных патофизиологических изменений.

Основная часть. По утверждению ряда авторов, [4, 5] наиболее частой ответной реакцией организма на механические повреждения, переломы костей является местная воспалительная реакция, выраженность которой напрямую зависит от степени тяжести. Тяжелые или множественные скелетные травмы вызывают системную воспалительную реакцию, вызванную гормональными, метаболическими и иммунными медиаторами, связанную с гемодинамической реакцией. В патогенетической цепи случайных незапланированных травм имеет место ишемия, гиповолемия, иммунологические реакции. Системный воспалительный ответ необходим для оптимизации восстановительного потенциала в тканях пострадавшего организма. При неосложненной травме он носит временный, предсказуемый и хорошо сбалансированный между про- и противовоспалительными медиаторами характер.

Незапланированная скелетная травма, в отличие от планового оперативного вмешательства, оказывает двойное стрессовое воз-

действие на организм. Первое – это само механическое повреждение, а второе – оперативное воздействие с целью устранения повреждений. Данные стрессовые реакции могут привести к инфицированию и даже сепсису из-за иммунологической супрессии в начальных стадиях патологического процесса. Зачастую это становится причиной для переноса оперативного вмешательства, связанного с завершающей реконструкцией, на более поздние сроки по причине риска развития нежелательной триады «переохлаждение - ацидоз - коагулопатия», который в свою очередь может стать третьей стрессовой реакцией.

Изучение данной проблемы имеет как научное, так и практическое значение для травматологии, военно-полевой хирургии, реаниматологии, анестезиологии, т.к. позволяет определить правильный алгоритм действий врачей-специалистов при дифференцировании банальной воспалительной реакции на перелом с патологической (системной). Скелетная травма вызывает стрессовую реакцию, которая мобилизует каскад ответных изменений для защиты гомеостаза организма. К ним относятся: гормональный, метаболический, иммунный, гемодинамический. В данной статье мы делаем попытку подробно рассмотреть современное состояние вопроса о данных процессах.

Гормональный ответ

Непредвиденная серьезная костная травма, по утверждению Anne Craveiro Brøchner и Palle Toft, сопровождается нарушением гормонального гомеостаза, который характеризуется повышенной секрецией таких гормонов, как адреналин, кортизол, глюкагон, соматотропный гормон (СТГ), альдостерон и антидиуретический гормон, а также метаболическими нарушениями [6].

Наиболее ранние научные исследования ученых, изучавших реакцию коры надпочечников на травму у большинства млекопитающих от грызунов до человека, опубликованы почти 100 лет тому назад. Становится очевидным, что афферентные импульсы с места поражения травмы стимулируют секрецию рилизинг-гормонов гипоталамуса, которые, в свою очередь, стимулируют гипофиз.

По мнению Соловьевой И.В., Лузина В.И., Оберемка С.Е. [7], стимуляция коры надпочечников приводит к секреции кортизола, в то время как мозговое вещество в ответ на активацию симпатической нервной системы способствует секреции адреналина. Норадреналин попадает в плазму из симпатических нервных оконча-

ний. Причем, величина и продолжительность гормональной реакции на травматический стресс хорошо коррелируют со степенью выраженности костной травмы [8].

Кроме этого, нейроэндокринная реакция на стресс напрямую связана с иммунологической реакцией на травму [9]. Тем не менее, отсутствуют доказательства того, что применение гормональной фармакотерапии может улучшить исход после серьезной скелетной травмы у людей. Исследования на животных показали, что эстроген и, в меньшей степени, дегидроэпиандростерон (предшественник эстрадиола и тестостерона) играют защитную роль при травматическом поражении [10, 11]. Так, в экспериментальной модели травматического шока, обусловленного кровопотерей, введение эстрогена привело к восстановлению сердечно-сосудистой, гепатоцеллюлярной и иммунной функции [12]. По утверждению авторов, в большинстве клинических исследований, основанных на наблюдении, именно половая принадлежность является фактором, снижающим риск развития осложнений и смертности, связанных с переломами у женщин, в отличие от мужчин [13].

Метаболический ответ

По утверждению авторов Торбы А.В., Лузина В.И. [14] сильно выраженная костная травма (в т. ч. нанесенный дефект большеберцовой кости) вызывает метаболический ответ. Очевидно, что после механического повреждения тканей скорость метаболизма снижается от нескольких часов до суток. За этим следует гиперметаболическая и катаболическая фазы, характеризующиеся процессами катаболизма в костной, мышечной и жировой тканях, а также усилением глюконеогенеза, что в свою очередь приводит к гипергликемии [15].

Невозможно не обращать внимание на то, что глюконеогенез, являясь метаболическим путем, приводит к образованию глюкозы из неуглеводных соединений. Наряду с гликогенолизом, этот путь поддерживает в крови уровень глюкозы, необходимый для работы многих тканей и органов, в первую очередь, нервной ткани и эритроцитов. Он служит важным источником глюкозы в условиях недостаточного количества гликогена, например, после длительного голодания или тяжёлой физической работы.

После неосложненной костной травмы гиперметаболическая фаза обычно длится менее недели. Данная гиперметаболическая реакция связана с повышением потребности тканей в кислороде.

Пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания, у которых снижены физиологические резервы организма, тяжелее справляются с повышенной потребностью в кислороде [16].

Таким образом, отсутствие этих физиологических резервов, вероятно, является более важным фактором для объяснения причин повышенной смертности пожилых пациентов после серьезной костной травмы, чем снижение иммунитета. В случае увеличения продолжительности метаболического ответа более 1 или 2 недель, можно предположить развитие тяжелого системного воспалительного ответа, заподозрив присоединение инфекции и развитие сепсиса.

Гемодинамический ответ

Физиологический гемодинамический ответ на серьезную травму был впервые описан Катбертсоном. Подобно иммунологическому и метаболическому, гемодинамический ответ на серьезную травму является двухфазным. Начальная шоковая фаза травмы, когда кровотечение вызывает гиповолемию, характеризуется выраженной периферической вазоконстрикцией, задержкой хлорида натрия и воды, перемещением крови из периферических жизненно важных органов в центральные. Более 70 лет назад шоковая фаза у не реанимированных пострадавших с травмой была продолжительностью до одного дня. На сегодняшний день продолжительность фазы шока укоротилась благодаря своевременному целенаправленному введению инфузионных растворов и переливания крови. Большинство анестетиков вызывают расширение сосудов и, таким образом, противодействуют периферической вазоконстрикции, которая имеет жизненно важное значение в начальной фазе шока.

Во время инфузионной терапии при реанимационных мероприятиях после переломов гемодинамический ответ характеризуется вазодилатацией и усилением притока крови не только к жизненно важным органам, но также к мышцам и травмированным тканям.

Во время данной гиперметаболической фазы, потребление кислорода и производство CO_2 увеличивается [17]. Повышенный метаболизм свидетельствует об активации клеток, восстанавливающих поврежденную ткань. Катаболизм мышц и глюконеогенез также связаны с данной фазой. Чтобы компенсировать повышенное потребление кислорода, организм реагирует тахикардией, увеличением сердечного выброса, увеличением частоты дыхания и вазоди-

лятацией. Во время этой фазы важно поддерживать достаточный внутрисосудистый объем крови путем введения внутривенных жидкостей [18]. У пациента с неосложненной костной травмой симптомы фазы протекания длятся всего несколько дней. Если тахикардия, учащенное дыхание, ассоциированный лейкоцитоз и повышение температуры после тяжелой травмы не нормализуются в течение 4–5 дней, следует подозревать осложнения [19].

Очевидно, что в травмированных тканях происходит нарушение микроциркуляции по причине прямого повреждения сосудов или тромбоза [20]. Поставка питательных веществ к травмированным тканям зависит от градиента концентрации, зависящего от уровня гипергликемии. Помимо регионарной вазодилатации развивается капиллярная утечка с местным отеком. По мнению Hunt и соавт. [21], реваскуляризация развивается в травмированной ткани в течение 3–7 дней.

Таким образом, после неосложненной серьезной скелетной травмы нарушения, связанные с кровоизлиянием из поврежденных капилляров, гипергликемией и отеком, нормализуются в течение недели.

Иммунологический ответ

Местный воспалительный ответ всегда возникает в связи с травмой ткани. Местными медиаторами при переломах являются кинины и метаболиты арахидоновой кислоты. Кроме того, из тучных клеток ткани выделяется гистамин. Эти местные медиаторы увеличивают проницаемость капилляров, отек тканей и стимулируют местную инфильтрацию иммунных клеток. Хотя большинство местных медиаторов имеют короткий период полураспада, эффекты, оказываемые этими медиаторами, более продолжительны, что делает измерение их концентрации в сыворотке несущественным, поскольку она не всегда является отражением локальной активности.

Другим эндогенным триггером воспаления является белок группы 1 с высокой подвижностью (HMGB 1), представляющий собой цитокин, известный своим провоспалительным ответом на высвобождение из макрофагов. Он продуцируется некротическими или поврежденными клетками, привлекает нейтрофилы и макрофаги к месту повреждения, при этом увеличивая сосудистую утечку и снижая перфузионное давление в микроциркуляторном русле [22].

Одной из наиболее хорошо сохранившихся генетически неспецифических реакций на костную травму или инфекцию является

каскад комплемента, который может активироваться тремя путями: комплексами антиген-антитело, компонентами бактериальной клеточной стенки и маннан-связывающим лектиновым путем, представляющим собой маннан-связывающий белок (MBP, MBL), который играет важную роль во врожденном иммунитете как опсонин.

Продукты расщепления активации комплемента способны непосредственно лизировать бактерии, опсонизировать антигены, привлекать нейтрофилы и активировать тромбоциты. Активация системы комплемента при травме тесно связана с каскадом коагуляции [23].

После травмы система свертывания крови быстро активируется. Было продемонстрировано, что тромбин, образующийся в каскаде свертывания, опосредовано активирует иммунный ответ. Таким образом, исследователями [24] доказано, что каскад коагуляции связан с иммунной системой, однако на ранней стадии травмы трудно предсказать клинический результат путем измерения продуктов системы комплемента.

Моноциты и эндотелий в области повреждения выделяют провоспалительные цитокины, наиболее важными из которых являются IL-1- β , TNF- α , IL-6, IL-8 и IFN- γ [21]. Первыми цитокинами, секретируемыми после травмы, являются TNF- α и IL-1, которые относятся к короткоживущим цитокинам и оказывают аналогичное действие на иммунную систему. Период полувыведения TNF- α и IL-1 составляет 20 минут и 6 минут соответственно [25]. Они стимулируют многие важные иммунологические клетки и способны индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8 и противовоспалительного цитокина IL-10 [26].

Кроме того, IL-1 также вызывает фебрильную реакцию, IL-6, который впервые обнаруживается в плазме в течение часа после травмы, стимулирует синтез белка острой фазы в печени с высвобождением С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина. Поскольку секреция IL-6 коррелирует со степенью выраженности травмы [27], продолжительностью операции и риском послеоперационных осложнений, данный цитокин был предложен в качестве маркера для мониторинга иммунологических изменений во время клинического наблюдения пациентов с травмами.

При этом IL-6 активирует нейтрофилы и NK-клетки и подавляет апоптоз нейтрофилов, наблюдающийся после травмы. Хотя IL-6 действует как провоспалительный цитокин в первые часы после травмы,

он также обладает противовоспалительным действием, способствуя высвобождению антагонистов рецептора IL-1 и растворимых рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) [28]. Кроме того, IL-6 индуцирует выработку простагландина E₂, который стимулирует высвобождение мощного противовоспалительного цитокина IL-10.

Таким образом, первичный провоспалительный ответ после травмы вскоре уравнивается компенсаторным противовоспалительным ответным синдромом. Происходит индукция IL-1 и TNF-α и секреция IL-8, который поначалу привлекает к области повреждения нейтрофилы, затем моноциты, лимфоциты и фибробласты. Цитокин IL-8 может активировать нейтрофилы и продлевать период их существования в области повреждения [29]. Если провоспалительный ответ увеличивается, у пациентов может развиться тяжелая системная воспалительная реакция с повышенным риском дисфункции органов. С другой стороны, если провоспалительный ответ повторяется, особенно у тяжелобольных пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями, иммунная система может истощиться с повышенным риском заражения.

Первоначальная высокая концентрация провоспалительных цитокинов и белка острой фазы, зафиксированная в течение первых часов или нескольких дней после серьезной травмы, постепенно нормализуется и будет уравниваться противовоспалительным ответом. Если в кровотоке измеряется второй пик острой фазы белков и провоспалительных цитокинов, следует подозревать такое осложнение, как инфекция. Исследователями доказано существование прямой связи между степенью повреждения ткани и уровнем цитокинов в плазме, и в то же время корреляция между ответом цитокинов и показателями летальности пациентов с травмами не наблюдалась [30].

Естественно, все нарушения иммунного статуса организма при травме являются отражением изменения структурно-функционального состояния органов иммунной системы. Сведения о морфогенезе иммунной системы при травме в доступной литературе практически отсутствуют. Имеются лишь единичные данные о том, что скелетная травма сопровождается преходящим увеличением объема селезенки [37]. Поэтому исследование структурных преобразований органов иммунной системы при травме, в том числе и скелетной, имеют приоритетное значение.

Клеточно-опосредованный иммунологический ответ

Выраженная непредвиденная травма особенно влияет на неспе-

цифический клеточно-опосредованный иммунитет. Неспецифический клеточный иммунитет состоит, в первую очередь, из нейтрофилов, но также из моноцитов и NK-клеток. Нейтрофилы - это первые клетки, которые попадают в область повреждения, но в то же время, в периферической крови наблюдается лейкоцитоз [32].

Если накопление нейтрофилов в ткани становится чрезмерным, незрелые их формы появляются в периферической крови. Лейкоцитоз можно частично объяснить снижением апоптоза, наблюдаемым до 3 недель после серьезной травмы. Местная миграция нейтрофилов до места повреждения ткани важна для заживления ран и защиты от вторжения микроорганизмов [33].

Между состоянием покоя и пиком активации нейтрофилов существует промежуточное состояние, называемое праймингом или преактивацией. В состоянии прайминга повторный удар может вызвать более сильную реакцию. При серьезной травме нейтрофилы активируются хемоаттрактантами в поврежденной ткани и воздействием циркулирующих цитокинов [34].

В исследовании Botha и соавт. [33] максимальное праймирование нейтрофилов наблюдалось через 3-24 часа после серьезной травмы. Праймированные нейтрофилы характеризуются повышенной экспрессией молекул адгезии на своей поверхности. Вторым ударом по иммунной системе у травмированного пациента может быть необходимая операция или развитие внутрибольничных инфекций.

После серьезной травмы нейтрофилы не только накапливаются в поврежденной ткани, но и в неповрежденных внутренних органах. Накопление праймированных нейтрофилов в неповрежденной ткани лучше всего определяется после инфицирования, особенно в легких и печени. Невзирая на то, что нейтрофилы защищают от инфекции, путем экзоцитоза они высвобождают ферменты, такие как эластаза и миелопероксидаза, что, в свою очередь, способствует развитию «окислительного взрыва», который может вызвать повреждение здоровой ткани.

Это системное накопление нейтрофилов играет важную роль в патогенезе повреждения тканей, такого как развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) после серьезной травмы. Этот воспалительный ответ всего тела после серьезной травмы был описан Nuytinck и соавт. [35] в исследовании трупных тканей. Если стимуляция нейтрофилов и их накопление в ткани становится чрезмер-

ной, наблюдается нарушение функции тех нейтрофилов, которые остаются в кровотоке. Таким образом, после чрезмерной активации может наблюдаться некоторое истощение нейтрофилов.

Повышенная экспрессия молекул адгезии наблюдается как на нейтрофилах, так и на эндотелии, что облегчает трансмиграцию нейтрофилов из кровотока в ткань. Миграция нейтрофилов в ткань включает несколько этапов: сначала происходит связывание и «катание» по эндотелию, затем происходит задержка нейтрофилов и, в-третьих, миграция в ткань.

Молекулы адгезии селектина, такие как CD62L, на нейтрофилах участвуют в первичном сворачивании, в то время как молекулы адгезии интегрина, такие как CD11b/CD18, обеспечивают более прочную адгезию. При этом интегрины, являющиеся трансмембранными гетеродимерными клеточными рецепторами, взаимодействующими с внеклеточным матриксом и передающими различные межклеточные сигналы, влияют на форму клетки, её подвижность, принимают участие в регулировке клеточного цикла.

Последний этап миграции в ткань индуцируется хемоаттрактантами в поврежденной ткани [38]. Повышенная экспрессия CD11b/CD18 на поверхности нейтрофилов измеряется через 24 часа после травмы, их повышенные уровни могут наблюдаться в течение следующих 1-3 недель [37].

Второй компонент неспецифического клеточного иммунитета - это система мононуклеарных фагоцитов. Мононуклеарные клетки, циркулирующие в кровотоке, называются моноцитами, а находясь в ткани - макрофагами, (например, клетки Купфера в печени). Моноциты и макрофаги способны фагоцитировать и генерировать свободные радикалы кислорода; у них ограниченная секреция ферментов, но очень активный синтез цитокинов. Кроме того, они способны представлять антигены главным комплексом гистосовместимости-2 (МНС II). Более ранние исследования свидетельствовали об их фагоцитарных функциях, более современные - акцентированы на их синтезе цитокинов и презентации антигена.

Название «комплекс гистосовместимости» эта область получила потому, что обнаружена она была при исследовании отторжения чужеродных тканей. Изучение свойств и функций продуктов генов МНС показало, что отторжение трансплантата организмом при несовпадении их МНС является экспериментальным артефактом, мас-

кирующим истинную функцию МНС – презентацию антигена лимфоцитам для распознавания и удаления собственных измененных клеток. Таким образом, главным комплексом гистосовместимости или фактором гистосовместимости является большая область генома или большое семейство генов, обнаруженное у позвоночных, которое играет важную роль в иммунной системе и развитии иммунитета.

Несколько исследователей наблюдали деактивацию моноцитов после серьезной травмы. Эта деактивация характеризуется сниженной экспрессией МНС II, которая коррелирует со степенью травмы, а также, по мнению некоторых авторов, с более поздним развитием сепсиса. Сниженная экспрессия МНС II использовалась для мониторинга степени иммунного паралича. После неосложненной травмы экспрессия МНС II нормализуется в течение недели и может быть нормализована у травмированных пациентов после фармакотерапии [38].

Кроме того, способность моноцитов продуцировать цитокины нарушается после серьезной травмы. Это было доказано *in vitro*, когда моноциты пациентов с травмами были стимулированы и впоследствии показали снижение выработки цитокинов [39].

Таким образом, после серьезной случайной травмы моноциты не имеют двухфазной структуры. Напротив, функция моноцитов постоянно снижается. Эта дезактивация моноцитов со сниженной экспрессией МНС II и сниженной способностью секретировать цитокины измеряется одновременно с повышенной секрецией про-, а также противовоспалительных цитокинов и активацией нейтрофилов.

Третий компонент неспецифического клеточного иммунитета - это НК-клетки, активность которых после незначительно выраженной травмы снижается всего на несколько дней, тогда как после серьезной травмы, такой как термическое повреждение, активность НК-клеток подавляется в течение 2-4 недель [40].

Т-лимфоциты являются частью специфического клеточного иммунитета и меньше подвержены травмам. Функции Т-лимфоцитов можно измерить по гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) или по их способности пролиферировать при стимуляции. Субпопуляции Т-клеток способны убивать любую клетку, которая представляет соответствующий антиген, пролиферация Т-клеток подавляется после травмы [38].

Однако, в последние годы внимание было сосредоточено на соотношении лимфоцитов Th-1/Th-2. Снижение продукции IFN- γ из NK-

клеток способствует сдвигу соотношения Th-1/Th-2 лимфоцитов в сторону преобладающего Th-2 типа цитокинов. Структура цитокинов лимфоцитов Th-2 характеризуется выработкой противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. Этот сдвиг баланса в сторону доминирования Th-2 лимфоцитов вызывает подавление клеточного иммунитета и является частью противовоспалительного ответа [42].

Геморрагический шок и иммунная система

Геморрагический шок - одна из двух основных причин смерти после травмы. В летальных случаях по причине травмы встречаются три пика. Первый - в течение первого часа. Второй пик приходится на следующие 24 часа, когда геморрагический шок вносит значительный вклад в высокую смертность. Последний пик смертности наступает через несколько дней или недель.

Мало что известно о воспалительной реакции человека в течение первого часа после геморрагического шока. Одним из важных ограничений является сложность получения образцов крови. Таким образом, в этот первый час доступны в основном исследования на животных. Сразу после повреждения сосудов и кровотечения лейкоциты начинают катиться по активированному эндотелию. При кровотечении активируется комплемент. Иницируются секрция HMGB 1 и продукция цитокинов/ Провоспалительные цитокины вырабатываются после кровотечения, и сохранение высоких уровней IL-6 коррелирует со смертностью при геморрагическом шоке. Недавние исследования показывают, что мужской пол может быть связан с более высоким уровнем IL-6 и, следовательно, с более неблагоприятным исходом [43].

Также секретируется противовоспалительный цитокин IL-10. Недавние исследования показали, что дефицит IL-10 усиливает острое повреждение легких при геморрагическом шок.

Исследования на животных показали, что кровопотеря довольно часто вызывает подавление активности NK-клеток. В одном исследовании на животных, проведенном Yago и соавт. [44], травма средней степени тяжести не угнетала активность NK-клеток, а уровень активности NK-клеток коррелировал с объемом кровопотери.

Переливание крови дополнительно вызывает подавление иммунной системы после серьезной травмы. Было замечено, что переливание крови может вызвать сдвиг в сторону лимфоцитов Th-2 и подавление презентации антигена MHC II на моноцитах. В исследованиях

на животных также было показано, что переливание крови по сравнению с раствором Рингера снижает активность НК-клеток.

В исследованиях на людях количество переливаний крови может отражать степень тяжести травмы, посттравматические осложнения, которые могут быть вызваны серьезностью травмы, а также переливанием крови. Однако, анализ данных свидетельствует о том, что гемотрансфузия является независимым фактором риска посттравматических осложнений [45].

Синдром ишемии/реперфузии

Показатель ишемии/реперфузии (I/R) часто ассоциируется с травмой. Термин «синдром ишемии-реперфузии» отражает совокупность патологических процессов, развивающихся при остром нарушении артериального кровообращения в конечности с последующим его восстановлением. В данном синдроме можно выделить две разные по механизму развития, но в то же время взаимосвязанные друг с другом фазы ишемии и реперфузии.

Трудно различить повреждения, вызванные I/R с повреждениями после травмы и кровотечения, т.к. на определенном этапе они действуют одновременно. Обширная ишемия после серьезной травмы в основном возникает из-за тяжелой гипотензии, вызванной артериальным и венозным кровотечением. Основным триггером воспаления после травмы является реперфузия.

После травмы I/R лейкоциты притягиваются к пораженному участку. Увеличивается продукция как про-, так и противовоспалительных цитокинов. HMGB 1 также секретируется, но точная роль HMGB 1 в развитии I/R неизвестна, поскольку недавние исследования показали, что предварительное кондиционирование с помощью HMGB 1 снижает повреждение I/R [46].

Реперфузия вызывает активацию и накопление нейтрофилов не только в поврежденной ткани, но и в отдаленных органах. Наиболее уязвимыми органами являются почки, печень и легкие. Когда эти органы исследуются после травмы I/R, обнаруживаются нейтрофилы и большая концентрация миелопероксидазы (МРО), как одного из факторов, обеспечивающих бактерицидную защиту человека. Это в свою очередь катализирует образование свободных радикалов кислорода, таких как гипохлорит, и ионов хлора. Свободные радикалы кислорода обладают бактерицидной способностью, но могут также повредить местные ткани.

При I/R все три пути комплемента активируются и способствуют повреждению тканей, перфорируя клеточные мембраны. Согласно классической иммунологии Т-лимфоциты не играют роли в развитии I/R (ишемии/реперфузии). Однако исследования на животных показали, что мыши лишённые Т-клеток, были защищены от I/R (ишемии/реперфузии) [47].

Время операции при скелетной травме тяжелой степени тяжести

Большие переломы вызывают воспалительную реакцию, изначально характеризуемую повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и активацией нейтрофилов. Этот патофизиологический воспалительный ответ определяется не только генетической предрасположенностью, физиологическим состоянием, типом и количеством повреждений, а также хирургическим вмешательством. В первые часы тяжелой травмы пациента реанимируют с помощью специального комплекса мер, для жизнеобеспечения, в том числе направленных на борьбу с гипоксией и гиповолемией. Таким образом, борьба с ишемией тканей вызывает повреждение I/R (ишемии/реперфузии). В первые часы после серьезной травмы следует выполнить жизненно важные хирургические процедуры, например, дренирование грудной клетки, экстренную лапаротомию, тампонирование таза или брюшной полости и эмболизацию кровоточащих сосудов. Но в то же время, хирургические процедуры, травма I/R (ишемии/реперфузии), возможная микробиологическая инвазия в виде аспирационной пневмонии или инфицирования ран вызывают дальнейшую активацию провоспалительного ответа. В первый день оперативное вмешательство ограничивается борьбой с повреждениями, т.е. стабилизацией переломов длинных костей, процедуры декомпрессии и санации.

Таким образом удастся избежать опасного треугольника гипотермии, ацидоза и коагулопатии. Пациента переводят в отделение интенсивной терапии для дальнейшей стабилизации, но в то же время предотвращается дальнейшая провоспалительная системная реакция. Нормализация ацидоза, коагулопатии и гипотермии лежит в основе концепции хирургического лечения повреждений [48]. В этом контексте было показано, что даже незначительное переохлаждение увеличивает периперационное кровотечение, в то время как реанимационные мероприятия, необходимые для спасения жизни, хирургические процедуры и операции по устранению повреждений должны выполняться в течение первых часов или су-

ток. При этом продолжается широкое обсуждение сроков реконструктивной хирургии, особенно ортопедической [50].

С целью уменьшения первичного провоспалительного ответа, а также иммуностимуляции перед развитием иммунного паралича было проведено несколько иммуномодулирующих исследований.

Для уменьшения провоспалительного ответа у пациентов с травмами были опробованы индометацин и рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [49].

Для стимуляции позднего иммунного паралича у пациентов с травмами было исследовано лечение IFN- γ и простагландином E2 [39]. Однако в клинической практике иммуномодулирующая терапия не применялась. Чтобы решить, стимулировать или подавлять иммунную систему, исследователям использовали прикроватный мониторинг. Уровни IL-6 в плазме были предложены в качестве маркера провоспалительного ответа, тогда как снижение экспрессии МНС II на моноцитах было предложено как способ мониторинга противовоспалительного ответа [50, 38].

На сегодняшний день не предоставляется возможным измерение состояния противовоспалительного баланса у конкретного пациента с травмой, поскольку отсутствуют быстродействующие биологические тест-системы. Таким образом, остается один из немногих способов иммуномодуляции - это планирование реконструктивной хирургии. По общему мнению, реконструктивная операция должна быть отложена до тех пор, пока не нормализуются pH, температура и коагулопатия. Вдобавок сердечно-сосудистая система должна быть стабильной без вазоконстрикторов (лактат сыворотки - ниже 2), оксигенация ткани допустима при FiO₂ от низкого до среднего, ВЧД ниже 20 мм. рт. ст., тромбоциты > 100000 Ед/мкл и диурез около 1 мл/кг/час [51].

Также было предложено отложить реконструктивную ортопедическую операцию с целью окончательного остеосинтеза до нормализации провоспалительного ответа.

Было заявлено, что в целом иммунный ответ достигает пика на 2-й день и возвращается к исходному уровню через 6-7 дней после серьезной травмы. Однако иммунный ответ более продолжительный. Исследования после серьезной травмы продемонстрировали максимальное праймирование нейтрофилов в течение 3-24 часов [33, 37]. Окислительная реакция гранулоцитов была максимальной через 6 часов после травмы и вернулась к исходному уровню через 2 недели.

Чаще всего до этой нормализации проводят реконструктивную операцию. Точно так же молекула адгезии CD-11/CD-18 имела максимальную экспрессию в течение первых 24 часов после серьезной травмы и нормализовалась через 3 недели. Такая же картина наблюдалась с молекулами адгезии селектина. Обычно после неосложненной серьезной травмы экспрессия МНС II на моноцитах нормализуется в течение 1 недели. Однако снижение апоптоза нейтрофилов после серьезной травмы длится 3 недели.

Если перед проведением реконструктивной ортопедической операции требуется нормализация иммунной системы, реконструктивную операцию после травмы следует отложить на 3 недели.

Отсрочка операции сопряжена с риском, а нестабильные переломы с вывихами увеличивают риск развития ОРДС и затрудняют мобилизацию пациента. Интубированные иммобилизованные пациенты имеют повышенный риск развития застойных пневмоний, причем длительное использование седативных лекарственных средств также оказывает иммуносупрессивное действие.

Для внедрения в клиническую практику такой длительной отсрочки реконструктивной хирургии необходимо провести ретроспективное рандомизированное исследование, фиксирующее положительный эффект, преимущества отсрочки реконструктивной хирургии должны быть сопоставлены с данными рисками [52].

Выводы

Таким образом, системный воспалительный ответ на непредвиденную травму высокой степени тяжести представляет ряд взаимосвязанных звеньев единой патологической цепи, которая включает гормональный и метаболический дисбаланс, гемодинамический ответ, иммунологическую реакцию, которые приводят к нарушению причинно-следственных связей в хорошо сбалансированном комплексе про-, противовоспалительных медиаторов при физиологическом течении посттравматического периода.

Становится очевидным, что тяжелые случайные травмы, к разряду которых относятся и огнестрельные ранения, минно-взрывные травмы могут иметь осложненное течение посттравматического периода, связанное с системной воспалительной реакцией. Оно индуцируется посттравматическим оперативным вмешательством, присоединением вторичной инфекции и дальнейшей реконструктивной хирургией, которая, по мнению большинства авторов, должна быть отсрочена до полного восстановления индикаторов воспаления.

Проанализировав данные из вышеперечисленных литературных источников, появляется необходимость проведения широкого рандомизированного исследования в данном направлении, как в лабораторных условиях, так и клинически.

Литература

1. Мировая статистика здравоохранения, 2017 г.: мониторинг показателей здоровья в отношении Целей устойчивого развития [World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Служба государственной статистики, <https://rosstat.gov.ru/>, https://spravochnick.ru/sociologiya/vidy_i_urovni_socialnyh_problem/traumatizm_kak_socialnaya_problema/.
3. Официальный сайт Министерства обороны Российской Федерации: Безопасность [Электронный ресурс] URL: <https://sc.mil.ru/social/safety.htm>
4. Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and uptake. *Anesthesiology*. 1990; 17(2):308–327.
5. Buckingham JC. Hypothalamo-pituitary responses to trauma. *Br Med Bull*. 1985; 17:203–211.
6. Brøchner A.C., Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009; 17: 43.
7. Соловьева И.В., Лузин В.И., Оберемок С.Е. Содержание кортизола в крови и ткани надпочечников после введения мезенхимальных стволовых клеток различными способами на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2021. Вып. 3(165): 31–38.
8. Ni Choleain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg*. 2006;17:1132–1140. doi: 10.1001/archsurg.141.11.1132.
9. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992; 17:201–220. doi: 10.1111/j.1399-6576.1992.tb03452.x.
10. Raju R, Bland KI, Chaudry IH. Estrogen: A novel therapeutic adjunct for the treatment of trauma-hemorrhage-induced immunological alterations. *Mol Med*. 2008;17:213–221.
11. Jarrar D, Kuebler JF, Wang P, Bland KI Chaudry IH. DHEA: a novel adjunct for the treatment of male trauma patients. *TRENDS in Mol Med*. 2001;17:81–85. doi: 10.1016/S1471-4914(01)01917-7.
12. Mizushima Y, Wang P, Jarrar D, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Estradiol administration after trauma-hemorrhage improves cardiovascular and hepatocellular functions in male animals. *Ann Surg*. 2000;17:673–679.
13. May AK, Dossett LA, Norris PR, Hansen EN, Dorsett RC, Popovsky KA, Sawyer RG. Estradiol is associated with mortality in critically ill trauma and surgical patients. *Crit Care Med*. 2008;17:62–68.
14. Торба А.В., Лузин В.И. Влияние нанесения дефекта большеберцовых костей белым крысам предстарческого возраста с стрептозотоциновым диабетом на прочность плечевой кости. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2021; 3; 53–56.

15. Bessey PQ, Jiang ZM, Johnson DJ, Smith RJ, Wilmore DW. Posttraumatic skeletal muscle proteolysis. The role of the hormonal environment. *World J Surg.* 1989;17:465–470.
16. Smith RM. Immunity, trauma and the elderly. *Injury.* 2007;17:1401–1404. doi: 10.1016/j.injury.2007.09.013.
17. Russell JA, Ronco JJ, Lockhat D, Belzberg A, Kiess M, Dodek PM. Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in nonsurvivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 17:659–65. Erratum in: *Am Rev Respir Dis* 142: 260.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 17:1368–77.
19. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 17:325–332.
20. Демьяненко Е.В., Лузин В.И. Динамика некоторых макроморфологических показателей сердца крыс при формировании дефектов большеберцовых костей на фоне применения клеточной терапии // Научное наследие российских морфологических школ: материалы научной конференции, посвященной 150-летию со дня рождения профессора Г. М. Иосифова; ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко; ФГБОУ ВО СибГМУ. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2020. – С. 34-40.
21. Hunt T.K., Knighton D.R., Thakral K.K., Goodson W.H. 3rd, Andrews W.S. Studies on inflammation and wound healing: angiogenesis and collagen synthesis stimulated in vivo by resident and activated wound macrophages. *Surgery.* 1984; 17:48–54.
22. Harris HE, Rauti A. Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMBG1. *EMBO rep.* 2006; 17:774–778.
23. Huber-Lang M, Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR, Lambris JD, Warner RL, Flierl MA, Hoesel LM, Gebhard F, Younger JG, Drouin SM, Wetsel RA, Ward PA. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med.* 2006; 17:682–687.
24. Krem MM, Di Cera E. Evolution of enzyme cascades from embryonic development to blood coagulation. *Trends Biochem Sci.* 2002; 17:67–74.
25. Ferguson KL, Taheri P, Rodriguez J, Tonapi V, Cardellio A, Dechert R. Tumor necrosis factor activity increases in the early response to trauma. *Acad Emerg Med.* 1997; 17:1035–1040.
26. Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J.* 1988; 17:108–115.
27. Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-steppert C, Schneider I, Trupka A, Ruchholtz S, Zettl R, Schweiberer L, Jochum M. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma.* 1997; 17:446–454.
28. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood.* 1994; 17:113–118.
29. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Biffl WL, Sauaia A, Barnett CC Jr. Jack A. Barney resident research award winner. The inflammatory profile of inter-

leukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in post injury multiple organ failure. *Am J Surg*. 1996; 17:425–429.

30. Andersen SK, Toft P, E Tønnesen. Immunological aspects of major trauma with special reference to cytokines. Placebo. 2001;17:123–126. http://www.univ-lille1.fr/lea/Menu_du_Site/Publications/Acrobat/Placebo%202-4.pdf#page=26

31. Bibik V., Luzin V., Statsenko E., Zabolotnaya N. The effects of implantation of ceramic hydroxyapatite into the tibia on gross morphology of the spleen // *Osteoporosis International*. – 2021. – Vol. 32, Supplement 1. – P. P743.

32. Toft P, Tønnesen E, Helbo-Hansen HS, Lillevang ST, Rasmussen JW, Christensen NJ. Redistribution of granulocytes in patients after major surgical stress. *APMIS*. 1994; 17:43–48. doi: 10.1111/j.1699-0463.1994.tb04843.x.

33. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Sauaia A, Banerjee A, Peterson VW. Early neutrophil sequestration after injury. A pathogenic mechanism for multiple organ failure. *J. Trauma*. 1995; 17:411–417.

34. Koike K, Moore FA, Moore EE, Poggetti RS, Tuder RM, Banerjee A. Endotoxin after gut ischemia/reperfusion causes irreversible lung injury. *J Surg Res*. 1992; 17:556–562. doi: 10.1016/0022-4804(92)90145-P.

35. Nuytink HK, Offermans XJ, Kubat K, Goris JA. Whole-body inflammation in trauma patients. An autopsy study. *Arch Surg*. 1988; 17:1519–1524.

36. Seekamp A, Jochum M, Ziegler M, van Griensven M, Martin M, Regel G. Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. *J Trauma*. 1998; 17:874–882.

37. White-Owen C, Alexander JW, Babcock CF. Reduced expression of neutrophil CD 11b and CD 16 after severe traumatic injury. *J Surg Res*. 1992; 17:22–26.

38. Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL, Windsor AJ, Dickson RA, Bellamy MC. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma. Relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive Care Med*. 2000; 17:1076–1081.

39. Polk HC Jr, Cheadle Wg, Livingston DH, Rodriques JL, Starko KM, Izu AE, Jaffe HS, Sonnefeld G. A randomized prospective clinical trial to determine the efficacy of interferon-gamma in severely injured patients. *Am J Surg*. 1992; 17:191–196. doi: 10.1016/0002-9610(92)90099-D.

40. Jira M, Polacek V, Strejcek J, Fara M, Konigova R. Natural killer cell activity following thermal injury. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1988; 17:131–133.

41. Napolitano LM, Campbell C. Polymicrobial sepsis following trauma inhibits interleukin-10 secretion and lymphocyte proliferation. *J. Trauma*. 1995; 17:104–111.

42. Decker D, Schorndorf M, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker AA. Surgical stress induces a shift in the type 1/type 2- helper cell balance suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to trauma. *Surgery*. 1996; 17:316–325.

43. Sperry JL, Friese RS, Frankel HL, West MA, Cuschieri J, Moore EE, Harbrecht BG, Peitzman AB, Billiar TR, Maier RV, Remick DG, Minei JP. Inflammation the Host Response to Injury Investigators. Male gender is associated with excessive IL-6 expression following severe injury. *J Trauma*. 2008; 17:572–579.

44. Yago H, Yoshii H, Naiki M, Suehiro S. Stress and murine NK cell function: the role of blood loss. *J Clin Lab Immunol*. 1992; 17:123–132.

45. Flohé S, Kobbe P, Nast-Kolb D. Immunological reactions secondary to blood transfusion. *Injury*. 2007; 17:1405–1408. doi: 10.1016/j.injury.2007.09.028.
46. Izuishi K, Tsung A, Jeyabalan G, Critchlow ND, Li J, Tracey KJ, Demarco RA, Lotze MT, Fink MP, Geller DA, Billiar TR. Cutting edge: high-mobility group box 1 preconditioning protects against liver ischemia-reperfusion injury. *J Immunol*. 2006; 17:7154–7158.
47. Boros P, Bromberg JS. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant*. 2006; 17:652–658.
48. Stahel P.F., Heyde C.E., Wyrwich W, Ertel W. Current concepts of polytrauma management: from ATLS to “damage control”. *Orthopade*. 2005; 17:823–836..
49. Flohé S, Lendemanns S, Selbach C, Waydhas C, Ackermann M, Schade FU, Kreuzfelder E. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the immune response of circulating monocytes after severe trauma. *Crit Care Med*. 2003; 17:2462–2469.
50. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*. 2000; 17:291–295.
51. Gebhard F, Huber-Lang M. Polytrauma-pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 17:825–831.
52. Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiology*. 2001; 17:685–691.

Резюме

Бибик В.В., Самойлов А.В., Бибик И.В. Патофизиологические механизмы системной реакции организма на травму.

В данной статье рассматриваются вопросы развития системного воспалительного ответа, как стрессовой реакции на скелетную травму. Она мобилизует каскад ответных изменений для защиты гомеостаза организма, к которым относятся гормональный, метаболический, иммунный, гемодинамический дисбаланс. Становится очевидным, что последствия гражданской войны на Донбассе, к разряду которых относятся огнестрельные ранения, взрывные и минно-взрывные травмы, переломы, могут иметь осложненное течение пост-травматического периода, связанное с системной воспалительной реакцией.

Ключевые слова: скелетная травма, системная реакция, иммунно-воспалительный ответ, гормональный дисбаланс, метаболический ответ, пост-травматический период.

Summary

Bibik V.V., Samoilov A.V. Bibik I.V. Pathophysiological mechanisms of the body systemic response to injury.

This article considers the development of a systemic inflammatory response as a stress reaction to skeletal injury. It mobilizes a sequence of response changes including hormonal, metabolic, immune, and hemodynamic imbalances to protect the body's homeostasis. It has become apparent that the consequences of the civil war in Donbass including gunshot wounds, mine blast injuries, fractures can have a complicated course of the posttraumatic period associated with a systemic inflammatory response.

Key words: Skeletal injury, systemic response, immune-inflammatory response, hormonal imbalance, metabolic response, post-traumatic period.

Рецензент: д.мед.н., доцент А.В. Ивченко

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА

И.В. Бобрышева, А.А. Бобрышева
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Иммунная система человека и животных является одной из наиболее восприимчивых систем организма, которая быстро реагирует на действие внешних факторов [1, 2]. Цитостатическая терапия, широко применяемая для лечения злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний, в трансплантологии, сопряжена с развитием осложнений, связанных с повреждающим действием препаратов на различные органы и ткани, в частности, на органы иммунной системы [3]. Несмотря на наличие многочисленных современных исследований, посвященных строению селезенки под влиянием внешних факторов [4], вопросы морфофункциональных изменений лимфоидных образований селезенки в условиях изменения иммунологического статуса организма в возрастном аспекте остаются изученными недостаточно.

Цель исследования: изучить особенностей гистологического строения белой пульпы селезенки белых беспородных крыс-самцов периода полового созревания в условиях экспериментальной иммуносупрессии, вызванной введением циклофосфамида.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 36 белых беспородных крыс-самцов периода полового созревания (массой 30-50 г), полученных из вивария лабораторных животных ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». Подопытным животным однократно внутримышечно вводили цитостатик циклофосфамид, часто используемый в клинической практике в дозировке 200 мг/кг массы тела. Контролем служили крысы, содержащиеся в обычных условиях вивария, которым вводили физиологический раствор в эквивалентных объемах в соответствии с экспериментальной схемой. Животных выводили из эксперимента путем декапитации

под эфирным наркозом через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после введения препарата. Содержание и манипуляции над животными проводили в соответствии с основными этическими принципами в сфере биоэтики [5]. Фрагменты селезенки фиксировали в жидкости Буэна, парафиновые срезы толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и азуром II-эозином. Гистологическое и морфометрическое исследование проводили с помощью анализатора изображений, состоящего из микроскопа Olympus Sx-41 с цифровой камерой Olympus SP 500UZ и персонального компьютера. При этом на фронтальных срезах селезенки, произведенных на уровне ее ворот, определяли относительную площадь белой пульпы, диаметры лимфатических узелков, герминативных центров, ширину мантийной зоны, краевой зоны лимфатических узелков. Использовали статистические методы, достоверность отличий определяли на основании t-критерия Стьюдента, значимыми считали результаты при статистической ошибке меньше 5% ($p < 0,05$).

Полученные результаты и их обсуждение

Изучение гистологических препаратов селезенки крыс контрольной группы позволило установить определенные взаимоотношения ее структурно-функциональных зон. Селезенка животных имеет хорошо выраженную соединительнотканную капсулу и трабекулы, содержащие кровеносные сосуды. Паренхима органа представлена красной и белой пульпой. В состав красной пульпы входят синусоидные капилляры и селезеночные тяжи. Белая пульпа состоит из многочисленных лимфатических узелков и периартериальных лимфоидных муфт. Морфометрические показатели белой пульпы селезенки животных периода полового созревания контрольной группы представлены в таблице 1.

Полученные данные об основных морфометрических признаках красной и белой пульпы селезенки крыс контрольной группы соответствуют и дополняют данные литературы о строении органа у интактных животных [6, 7].

У крыс периода полового созревания после введения циклофосфамида селезенка сохраняет типичное строение. Белая пульпа представлена периартериальными лимфоидными муфтами и достаточно крупными лимфатическими узелками, изредка содержащими герминативные центры. Введение цитостатика сопровождается уменьшением относительной площади, занимаемой белой пульпой,

на 1 и 7 сутки этот показатель на 28,5% и 40,0% ниже контрольного, в дальнейшие сроки наблюдения площадь белой пульпы увеличивается, однако не достигает контрольных значений (рис. 1).

Таблица 1

Морфометрические показатели белой пульпы селезенки белых беспородных крыс-самцов периода полового созревания контрольной группы (M±m, n=6)

Морфометрический показатель	Единицы измерения	
Площадь сечения белой пульпы селезенки	%	22,81±1,78
Диаметр лимфатических узелков (	мкм	468,07±15,76
Диаметр герминативных центров (	мкм	148,23±7,87
Ширина мантийной зоны	мкм	45,77±2,12
Ширина краевой зоны	мкм	77,39±3,48
Ширина периартериальной зоны (	мкм	85,26±2,87

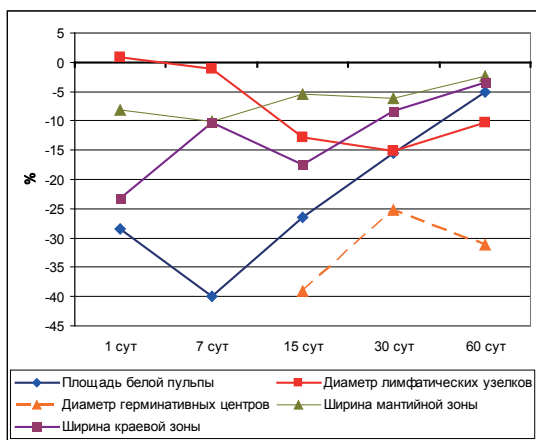


Рис. 1. Динамика морфометрических показателей белой пульпы селезенки крыс периода полового созревания в различные сроки наблюдения после введения циклофосфамида.

Диаметры лимфатических узелков на 1 и 7 сутки статистически значимо не отличаются от данных контроля, в то время, как в более поздние сроки наблюдения (15, 30 и 60 суток) показатели становятся меньше, чем в контрольных группах. Герминативные центры лимфатических узелков в ранние сроки наблюдения после инъекции циклофосфамида не определяются. На 15, 30 и 60

сутки в селезенке визуализируются небольшие герминативные центры лишь в единичных лимфатических узелках. Их диаметр меньше, чем в соответствующих возрастных группах контрольных животных. Показатели ширины мантийной и краевой зон лимфатических узелков также снижены по сравнению с контролем (см. рис. 1). Выявленные структурные изменения селезенки животных периода полового созревания свидетельствуют о гипоплазии белой пульпы, которую некоторые авторы связывают с учащением случаев апоптоза и уменьшением уровня пролиферации клеток в ответ на воздействие неблагоприятного фактора [2, 4].

Выводы

1. Белая пульпа селезенки у животных контрольных групп в различные периоды постнатального онтогенеза представлена хорошо выраженными лимфатическими узелками и периартериальными лимфоидными муфтами, у животных репродуктивного периода среди лимфатических узелков преобладают узелки с герминативными центрами, у крыс периода выраженных старческих изменений превалируют инволютивные изменения.

2. Введение циклофосамида приводит к значительному изменению морфологических характеристик селезенки белых беспородных крыс-самцов периода полового созревания, проявляющихся в гипоплазии белой пульпы в ранние сроки наблюдения.

3. Исходя из полученных данных, перспективой дальнейших исследований является изучение гистологического строения белой пульпы селезенки белых беспородных крыс-самцов репродуктивного периода, а также периода выраженных старческих изменений.

Литература

1. Буклис, Ю.В. Исследование иммунных структур селезенки в условиях хронического радиационного воздействия на организм / Ю.В. Буклис // *Морфология*. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 42.
2. Чава, С.В. Структурная характеристика иммунных образований селезенки мышей после воздействия радиационного фактора низкой интенсивности / С.В. Чава, Ю.В. Буклис // *Морфологические ведомости*. – 2011. – № 4. – С. 65-69.
3. Быков, В.Л. Изменения защитных свойств слизистой оболочки пищевода при цитостатической терапии / В.Л. Быков, Е.А. Исеева // *Морфология*. – 2007. – Т. 131, № 3. – С. 60-61.
4. Золотаревская, М.В. Особенности ультраструктуры селезенки по-

сле введения иммуностропных препаратов в эксперименте / М.В. Золотаревская // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 23-28.

5. *European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and ether scientific purpose* // Council of Europe; 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

6. Магомедова, П.Г. Белая пульпа селезенки крыс после кратковременного воздействия формальдегида / П.Г. Магомедова, М.В. Абрамова // *Морфология*. – 2008. – №2. – С. 81-83.

7. Шенітько, В.І. Морфофункціональна характеристика селезінки щурів в нормі / В.І. Шенітько, В.В. Кацай, Є.В. Стецук // *Світ медицини та біології*. – 2010. – №3. – С. 99-100.

Резюме

Бобрышева И.В., Бобрышева А.А. Особенности гистологического строения белой пульпы селезенки крыс периода полового созревания на фоне применения циклофосамида.

В эксперименте на 36 белых беспородных крысах-самцах периода полового созревания с применением гистологических и морфометрических методов с последующим статистическим анализом установлено, что экспериментально моделируемое иммуносупрессивное состояние вызывает морфологическую перестройку селезенки животных, проявляющуюся в гипоплазии белой пульпы.

Ключевые слова: крысы, селезенка, белая пульпа, циклофосамид.

Summary

Bobrysheva I.V., Bonrysheva A.A. The features of histological structure of the spleen white pulp of rat of the pubertal age period at the application of cyclophosphamide

During the experiment, conducted on 36 white outbred male rats of pubertal, age period with the use of histological and morphometric methods, followed by statistical analysis, it was established that experimentally simulated immunosuppressive condition causes the morphological remodeling in the animal spleen, which was manifested as white pulp hypoplasia.

Key words: rats, spleen, white pulp, cyclophosphamide.

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

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ КОСТНОГО ДЕФЕКТА НА ФОНЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**А.Н. Серкина, Е.В. Демьяненко, И.В. Соловьева, В.В. Бибик,
Н.А. Пащенко, С.Е. Оберемок**

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

Введение

Дефекты костей, вызванные травмой, опухолью, врожденными аномалиями, остеоартритом и др., существенно влияют на жизнь и здоровье человека [12]. Нарушение восстановления костной ткани часто приводит к нарушению качества жизни, инвалидизации, социальным проблемам и большим финансовым затратам со стороны государства [15]. Для лечения костных дефектов широко используется аутологичная костная пластика. Однако для ее проведения необходима повторная операция, связанная с болью и осложнениями, а также существуют ограничения по количеству взятой кости. Синтетические заменители костной ткани не обладают остеоиндуктивными свойствами для заживления крупных костных дефектов. Альтернативой аутологичной костной пластике может быть клеточная терапия с применением аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) благодаря их высокой регенеративной способности, что реализуется через секрецию разнообразных биологически активных веществ, которые оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиапоптотическое действие, снижают процессы липопероксидации и улучшают энергетические процессы в тканях [7, 11, 14]. Также МСК способны увеличивать экспрессию костного морфогенетического белка-7, способного индуцировать рост кости, а именно, воздействовать на пролиферацию и дифференцировку остеобластов, остеокластов, хондроцитов и хондробластов [10].

В виду того, что биохимические аспекты восстановления функциональной активности почечной ткани на фоне клеточной тера-

пии до конца не изучены, задачей нашего исследования было изучение влияния МСК на уровни трансаминаз и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в почечных гомогенатах после нанесения дефекта большеберцовой кости. Для оценки состояния почечной ткани после повреждения кости мы использовали значения трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ) и ЛДГ в сыворотке крови. ЛДГ – фермент, катализирующий последнюю стадию анаэробного гликолиза, локализуется в цитозоле клеток [8, 13]. АЛТ и АСТ – ферменты, которые катализируют реакции трансаминирования аминокислот, имеют различную локализацию – АЛТ преобладает в цитоплазме, а АСТ – в митохондриях клеток. Увеличение всех трех ферментов в сыворотке крови свидетельствует о разрушении клеток, преобладании анаэробных процессов, а также вовлечение аминокислот в энергообеспечение клеток [6, 9].

Цель исследования: установить изменение показателей ЛДГ и трансаминаз сыворотки крови после нанесения дефекта ББК и внутривенного введения МСК на ранние сутки исследования.

Материалы и методы исследования

Эксперимент был проведен с использованием 120 самцов белых беспородных крыс с массой тела 190 – 225 г. Животные распределялись на группы следующим образом: К – контрольная группа, Д – животным наносили сквозной дефект ($d=2,00$ мм) на границе проксимального метафиза и диафиза ББК, СД – животным наряду с нанесением дефекта вводили в хвостовую вену 5 млн МСК на 3 (СД₃), 10 (СД₁₀), 15 (СД₁₅) сутки после операции. Для получения МСК питательной средой из ББК вымывали костный мозг, помещали его в среду Игла-МЕМ с L-глутамином, 10% телячьей эмбриональной сывороткой и антибиотиком и выращивали 2 нед в CO₂-инкубаторе HF151UV при 37 °C. Для оценки жизнеспособности клеток использовали тест с трипановым синим. Фенотипирование проводили методом непрямой флюоресценции с помощью маркеров к МСК – моноклональных антител CD-73, CD-105, CD-44, CD-90 и CD-54. Во время проведения эксперимента крысы содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с нормами, указанными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей [5]. На 7, 15, 30, 60 и 90 сутки крыс выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Сыворотку крови для исследования получали следующим образом: кровь собирали в пробирки, отстаивали, центрифугировали при 3000 об/мин в течении 15 мин, далее

отбирали сыворотку. Гемолизированную сыворотку в исследование не включали. Уровень ЛДГ (как маркера гипоксии и разрушения клеток), АЛТ и АСТ (как маркеров гибели клеток, процессов катаболизма и энергетического обмена) определяли с помощью биохимического анализатора «ACCENT 300» и специальных диагностических наборов. Данные обрабатывали методами вариационной статистики (лицензионная версия Microsoft Office Excel), приводили в соответствие с Международной системой единиц, анализировали на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую достоверность отклонений оценивали с использованием критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) либо Манна-Уитни (в случае ненормального распределения). Различие считали достоверным при вероятности ошибки 5% ($p < 0,05$).

Полученные результаты и их обсуждение

В результате нашего исследования было установлено, что значения уровней ЛДГ, АЛТ и АСТ зависят от сроков исследования и достоверно изменяются после коррекции МСК. У животных групп Д и СД происходило увеличение показателей ЛДГ в сыворотке крови в сравнении с контрольными животными (табл. 1).

Уровень ЛДГ у животных с нанесенным дефектом достоверно увеличивался, по сравнению с группой К, с 7 по 30 сутки на 30,52%, 21,69% и 10,04%. У животных группы СД₃ ЛДГ был выше на 7 сутки на 17,30%. По отношению к показателям группы Д, уровень ЛДГ крыс группы СД₃ уменьшался с 7 по 60 сутки на 10,13%, 14,98%, 8,78% и 5,82% (рис. 1).

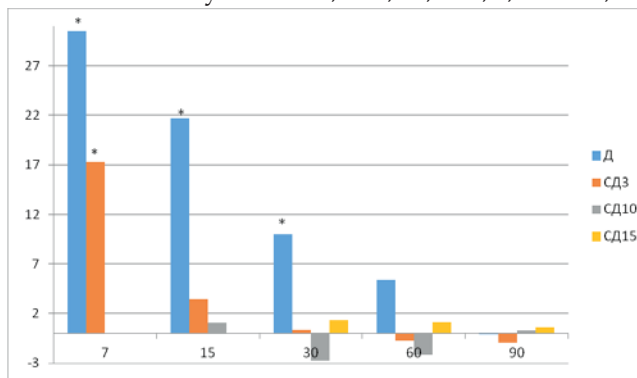


Рисунок 1. Изменения значений лактатдегидрогеназы в сыворотке крови после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе К).

Примечание: на этом и последующих рисунках: * - обозначает достоверное отличие от соответствующей группы сравнения ($p \leq 0,05$).

**Значения ЛДГ в сыворотке крови крыс после нанесения
дефекта ББК и внутривенного введения МСК**

Группа	Срок наблюдения	ЛДГ (МЕ/л)
К	7	2445,30±46,74
	15	2444,98±47,39
	30	2444,54±38,18
	60	2446,25±50,27
	90	2454,91±48,27
Д	7	3191,64±56,58*
	15	2975,26±53,92*
	30	2689,93±51,99*
	60	2578,28±39,81
	90	2453,84±46,19
СД ₃	7	2868,33±50,71*^
	15	2529,44±41,95^
	30	2453,62±42,24^
	60	2428,26±39,56^
	90	2430,64±47,23
СД ₁₀	15	2470,25±47,95^
	30	2376,60±37,86^
	60	2392,13±36,87^
	90	2461,62±44,96
СД ₁₅	30	2476,70±47,37^
	60	2473,51±38,35
	90	2469,71±42,84

Примечание: * - обозначает достоверное отличие от контрольной группы ($p \leq 0,05$); ^ - обозначает достоверное отличие от животных группы Д.

В группе СД₁₀ и СД₁₅ показатели ЛДГ достоверно не изменялись по сравнению с животными группы К. По сравнению данного показателя с крысами группы Д, у животных группы СД₁₀ происходило его достоверное снижение с 15 по 60 сутки на 16,97%, 11,65% и 7,22% соответственно.

У животных группы СД₁₅ (по сравнению с группой Д) уровень ЛДГ достоверно уменьшался только на 30 сутки: на 7,93% (рис. 2).

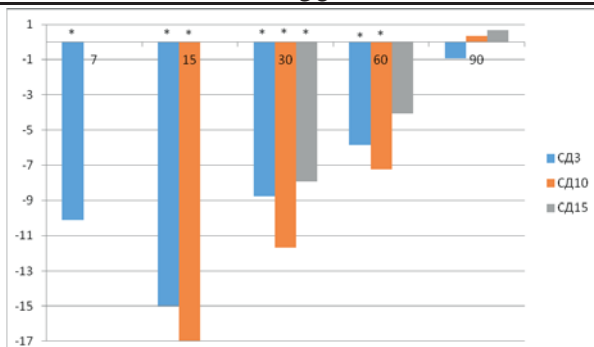


Рисунок 2 – Изменения значений ЛДГ в сыворотке крови после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе Д).

Значения ферментов переаминирования в сыворотке крови контрольной группы на протяжении всего срока исследования постепенно снижались (табл. 2).

Уровни АЛТ после нанесения дефекта ББК повышались с 7 по 60 сутки на 23,84%, 28,68%, 17,83% и 10,00% с постепенным восстановлением к 90 суткам по сравнению с животными группы К. В группе СД₃ уровень фермента увеличивался с 7 по 30 сутки на 9,83%, 13,16% и 5,61%, а в группе СД₁₀ - на 15 сутки на 9,63% по сравнению с контролем (рис. 3).

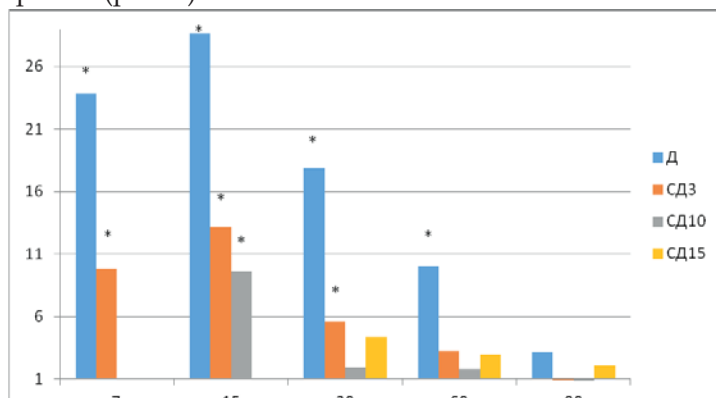


Рисунок 3 – Изменения значений АЛТ в сыворотке крови после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе К).

Значения АЛТ и АСТ в сыворотке крови крыс после нанесения дефекта ББК и внутривенного введения МСК

Группа	Срок наблюдения	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)
К	7	60,46±0,94	52,43±1,10
	15	61,35±1,12	52,74±0,79
	30	63,09±0,99	53,56±1,10
	60	62,34±0,87	52,70±0,99
	90	63,83±0,82	53,83±0,85
Д	7	74,88±1,02*	67,66±1,12*
	15	78,94±1,38*	63,01±0,94*
	30	74,34±1,37*	59,05±1,08*
	60	68,57±1,02*	55,72±1,04
	90	65,83±1,02	52,60±0,99
СД ₃	7	66,41±1,14*^	63,91±1,24*^
	15	69,42±1,21*^	58,73±0,99*^
	30	66,63±1,22*^	55,83±0,97^
	60	64,33±0,94^	52,25±0,91^
	90	64,39±1,02	53,98±0,99
СД ₁₀	15	67,26±1,11*^	55,61±0,89*^
	30	64,30±1,00^	54,41±0,99^
	60	63,44±1,15^	52,74±0,79^
	90	64,13±1,30	53,51±0,92
СД ₁₅	30	65,88±0,99^	55,12±0,92^
	60	64,18±0,96^	53,19±0,93
	90	65,17±1,14	53,78±1,11

В группе СД₃ аланинаминотрансфераза, в сравнении с группой Д, уменьшалась с 7 по 60 сутки на 11,31%, 12,06%, 10,37% и 6,19% соответственно. У крыс группы СД₁₀ данный показатель уменьшался с 15 по 60 сутки на 14,80%, 13,50% и 7,47%, а у животных группы СД₁₅ – снижался на 30 и 60 сутки на 11,39% и 6,40% по сравнению с оперированными крысами (рис. 4).

Значения АСТ у животных разных групп по сравнению с контрольными крысами изменялись следующим образом (рис. 5):

в группе Д повышались с 7 по 30 сутки на 26,66%, 19,48%, и 10,26%,

в группе СД₃ увеличивались с 7 по 15 сутки на 19,64%, и 11,35%,

в группе СД₁₀ были выше 15 суток на 5,43%.

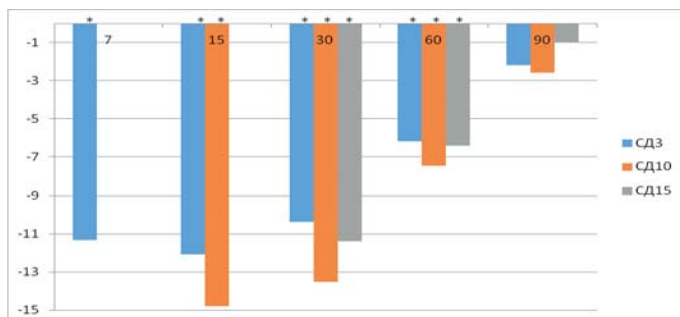


Рисунок 4 – Изменения значений АЛТ в сыворотке крови после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе Д).

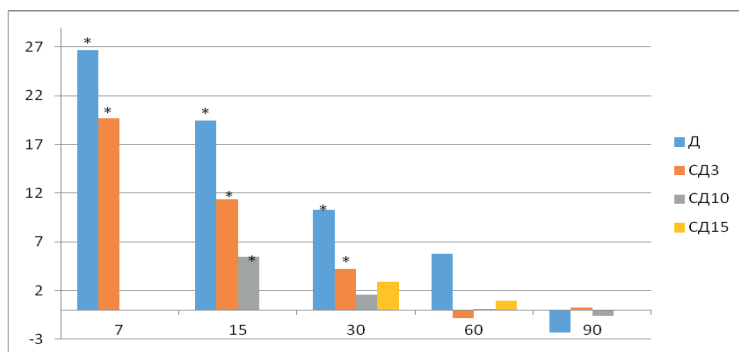


Рисунок 5 – Изменения значений АСТ в сыворотке крови после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе К).

Изменения показателей АСТ по сравнению с группой Д: в группе CD_3 уровень фермента понижался с 7 по 60 сутки на 5,54%, 6,80%, 5,45% и 6,22%; в группе CD_{10} – снижался с 15 по 60 сутки на 11,76%, 7,86% и 5,34%; в группе CD_{15} – был ниже на 30 сутки на 6,66% (рис. 6).

Полученные в ходе нашего исследования данные указывают на значительное повышение концентрации внутриклеточных ферментов – ЛДГ, АЛТ и АСТ в сыворотке крови после нанесения костного дефекта. Выраженность изменений зависит от исследуемого параметра и сроков наблюдения. Так, для ЛДГ и АСТ максимальные изменения наблюдались на 7 сутки наблюдения, а для АЛТ – на 15 сутки. Такая динамика свидетельствует о преобладании анаэробных и катаболических процессов в клетках, приводящие к их воспалению и гибели [3, 9]. После внутривенного введения МСК происхо-

дидло достоверное снижение уровня внутриклеточных ферментов в сыворотке крови, а значит, уменьшение гипоксии, восстановление энергообеспечения клеток (за счет более «выгодного» аэробного окисления) и нормализации их функций.

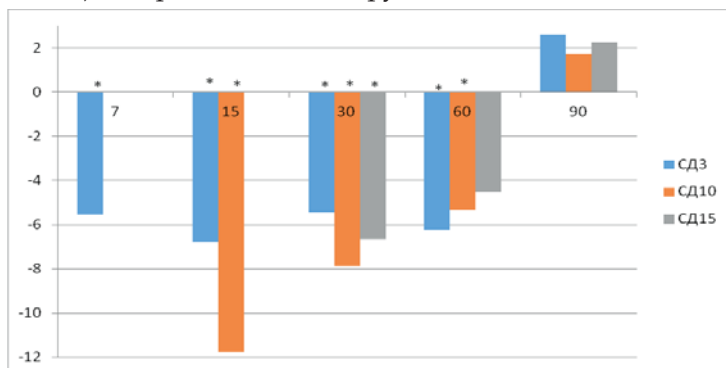


Рисунок 6. Изменения значений АСТ в сыворотке крови после нанесения дефекта и введения МСК (в % по отношению к группе Д).

В основе данных наблюдений лежит способность стволовых клеток снижать апоптоз и гипоксию. Это достигается понижением синтеза активных форм кислорода, уменьшением продукции конечных метаболитов NO и разрушении ДНК [13]. Одновременно происходит повышение синтеза факторов роста, противовоспалительных цитокинов, усиления антибактериальной активности моноцитов и нейтрофилов, [1-4]. Наиболее оптимальным сроком, согласно нашему исследованию, является введения МСК на 3-и послеоперационные сутки. При этом восстановление ферментов сыворотки происходит на 7 сутки.

Выводы

Нанесение дефекта ББК приводит к повышению значений внутриклеточных ферментов в сыворотке крови – маркеров гипоксии и катаболических процессов в организме. Такая динамика указывает на активацию воспалительных процессов, что приводит к гибели клеток и выходу данных ферментов в кровь. Применение аллогенных МСК на 3 сутки после операции приводит к достоверному снижению уровня данных ферментов в крови, уменьшению гипоксии, процессов катаболизма, восстановлению энергетического обмена, и, как следствие, к восстановлению структуры и функций

органов и тканей организма. Наше исследование свидетельствует о целесообразности дальнейшего исследования влияния МСК на восстановление функций других органов и тканей после нанесения дефекта кости.

Литература

1. Андреева, Е.Р., Матвеева Д.К. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки и внеклеточный матрикс: особенности регуляции при гипоксии. *Физиология человека*. 2018;44(6):104–14.
2. Васильев А.В., Воротеляк Е.А., Терских В.В. Ниши стволовых клеток и регенеративная медицина. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(3):241–61.
3. Демьяненко Е.В., Серкина А.Н., Соловьева И.В. Динамика уровня лактатдегидрогеназы, как маркера нарушения энергетических процессов, в ткани почек крыс при иммобилизационном стрессе на фоне введения мезенхимальных стволовых клеток. *Наука побеждать... болезнь: материалы II международного медицинского форума Донбасса (14–15 ноября 2018 г. Донецк)*. 63–4.
4. Кирпатовский В.И. Возможности клеточной терапии в восстановлении нарушенной функции органов мочеполовой системы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2016;1(56):60–7.
5. Лузин В.И., Бойченко П.К., Панкратьев А.А. Способ получения культуры аллогенных мезенхимальных стволовых клеток лабораторных крыс для оптимизации репаративной остеорегенерации. // *Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии мирного и военного времени»*. 2019; №2: 93–94.
6. Alkerwi A, Sauvageot N, El Bahi I, Delagardelle C, Beissel J, Noppe S. Prevalence and related risk factors of chronic kidney disease among adults in Luxembourg: evidence from the observation of cardiovascular risk factors (ORISCAV-LUX) study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):358.
7. Mahmood A, Seetharaman R, Kshatriya P. An Overview on Stem Cells in Tissue Regeneration. *Curr. Pharm. Des*. 2019;25(18):2086–98.
8. Osis G, Traylor AM, Black LM. Expression of lactate dehydrogenase A and B isoforms in the mouse kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2021;320(5):F706–18.
9. Ochiai H, Shirasawa T, Yoshimoto T. Elevated alanine aminotransferase and low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio are associated with chronic kidney disease among middle-aged women: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2020;21: 471.
10. Jaeyong S, Yongsun K, Oh-Kyeong K. Use of stem-cell sheets expressing bone morphogenetic protein-7 in the management of a nonunion radial fracture in a Toy Poodle. *J. Vet. Sci*. 2017;18(4):555–8.

11. Wei K, Yin Z, Xie Y. Roles of the kidney in the formation, remodeling and repair of bone. *J Nephrol.* 2016;29(3):349–57.
12. Meguid EA, Ke Y, Ji J, El-Hashash AHK. Stem cells applications in bone and tooth repair and regeneration: new insights, tools, and hopes. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233(3):1825–35.
13. Nielsen PM, Laustsen C, Bertelsen LB. In situ lactate dehydrogenase activity: a novel renal cortical imaging biomarker of tubular injury? *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2017;312(3):F465–73.
14. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Research & Therapy.* 2016;(7):125–134.
15. Nickolas TL, Jamal SA. Bone kidney interactions. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015;16(2):157–63.

Резюме

Серкина А.Н., Демьяненко Е.В., Соловьева И.В., Бибик В.В., Пащенко Н.А., Оберемок С.Е. Изменение уровней внутриклеточных ферментов сыворотки крови крыс после нанесения костного дефекта на фоне внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток.

В данной работе представлены результаты исследования влияния внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на биохимические показатели сыворотки крови крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей (ББК) на разные сроки эксперимента. Целью работы стало определение влияния МСК на изменение уровня внутриклеточных ферментов в сыворотке крови после перелома большеберцовых костей. В ходе эксперимента было установлено, что при нанесении дефекта наблюдалось увеличение всех исследуемых показателей крови по сравнению с интактными животными, наиболее выраженное для ЛДГ и АСТ к 7 суткам, а для АЛТ – к 15 суткам после операции. Данная динамика отражает преобладание процессов катаболизма и гипоксии клеток, повышение уровня внутриклеточных ферментов в крови свидетельствует о воспалительных процессах за пределами повреждения. Внутривенное введение МСК способствует более быстрому восстановлению уровней ферментов, что приводит к уменьшению срока регенерации костной ткани. Скорость восстановления зависит от сроков введения стволовых клеток. Наиболее эффективным, как показало наше исследование, является введение на 3 сутки после нанесения дефекта. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований использования мезенхимальных стволовых клеток для коррекции функции почек в условиях переломов костей и травматической болезни.

Ключевые слова: костный дефект, мезенхимальные стволовые клетки, ЛДГ, АСТ, АЛТ.

Summary

Serkina A.N., Demyanenko E.V., Solovyova I.V., Bibik V.V., Pashchenko N.A., Oberemok S.E. *Changes in the levels of intracellular enzymes at the blood serum in rats after inflicting a bone defect against the background of intravenous administration of mesenchymal stem cells.*

This article presents the results of study of the effect of intravenous administration of mesenchymal stem cells (MSCs) on the biochemical parameters of blood serum in rats after inflicting a tibial defect (TBD) for different periods of the experiment. The aim of the work is to determine the effect of MSCs on changes in the level of intracellular enzymes in the blood serum after a fracture of the tibia. It was found that when a defect was applied, an increase in all the studied blood parameters was observed compared with intact animals, most pronounced for LDH and AST by 7th day, and for ALT - by 15th day after surgery. This dynamics reflects the predominance of the processes of catabolism and hypoxia of cells, an increase in the level of intracellular enzymes in the blood indicates inflammatory processes outside the damage. Intravenous administration of MSCs contributes to a more rapid recovery of enzyme levels, which leads to a decrease in the period of bone tissue regeneration. The rate of recovery depends on the timing of the injection of stem cells. The most effective, as shown by our study, is the introduction on the 3rd day after the application of the defect. The results obtained indicate the prospects for further research on the use of MSCs for the correction of kidney function in conditions of bone fractures and traumatic disease.

Key words: bone defect, mesenchymal stem cells, LDH, AST, ALT.

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

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О.С. Налётова

ГОО ВПО «Донецкий национальный университет имени М. Горького»

Введение

За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости хронической патологией печени и желчевыводящих путей, [2,3,4]. Одним из факторов, негативно влияющих на гепатобилиарную и иммунную системы жителей Донбасса, являются вредные факторы окружающей среды, особенно ксенобиотики, которые содержатся в отходах крупных промышленных предприятий.

Довольно часто хроническая патология гепатобилиарной системы (ГБС) сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и является актуальной проблемой внутренней медицины. Известно, что повреждающему действию свободных радикалов и перекисных соединений на клеточные и субклеточные биомембраны препятствует многокомпонентная система антиоксидантной защиты, одним из ключевых звеньев которой является ферментативная редокс-система глутатиона [8]. В состав редокс-системы глутатиона (СГ) входят восстановленный глутатион (ВГ) и ферменты, обеспечивающие регенерацию ВГ из окисленной формы глутатиона (ОГ), а именно глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР) и глутатионтрансфераза (ГТ) [8]. Известно, что ВГ поддерживает высокую активность тиолсодержащих ферментов и оказывает стабилизирующее влияние на состояние высокореакционных SH-групп в мембранах [9]. Данная система обеспечивает детоксикацию перекисей, органических гидроперекисей, а также инактивацию свободных радикалов [8]. Следует отметить, что система глутатиона играет значительную роль в функционировании клеток печени [8]. Поэтому изучение показателей системы глутатиона при коморбидной патологии в виде патологии ГБС, сочетанной с ХОБЛ является целесообразным при

разработке рациональных подходов к лечению пациентов с данной сочетанной патологией.

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

Материалы и методы исследования

Обследовано 36 пациентов 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.

Общепринятые лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение концентрации глюкозы в крови. Кроме того, для реализации цели исследования у всех пациентов, находившихся под наблюдением, изучали концентрацию ВГ и ОГ в сыворотке крови [9] с расчетом коэффициента ВГ/ОГ, а также активность специфических ферментов: ГП, ГР, ГТ в гомогенате эритроцитов [8,9].

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

Полученные результаты и их обсуждение

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

ции свободных радикалов, образующихся в результате активации процессов липопероксидации, что отмечается при возникновении оксидативного стресса у больных с данной патологией.

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

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

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

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

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

Выводы

У больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ при биохимическом исследовании до начала лечения выявлено дисбаланс показателей системы глутатиона, а именно снижение уровня ВГ в сыворотке крови и повышение концентрации ОГ наряду с угнетением активности ферментов редокс-системы глутатиона. Общепринятое лечение больных с хронической патологией ГБС, сочетанной с ХОБЛ, не обеспечивает нормализации изученных показателей системы глутатиона и полной клинико-биохимической ремиссии. В дальнейшем можно считать перспективным и целесообразным провести исследование эффективности метаболически активных препаратов, способствующих восстановлению функционального состояния СГ у 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. 4649.
5. Евсейчик, Е.С. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к диагностике и лечению с учетом коморбидности : практическое пособие для врачей / Е.С. Евсейчик, И.И. Потапова. – Гомель, 2019. – 24 с.
6. Костенко Д.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: фокус на обострение заболевания / Д.Ю. Костенко, И.В. Зайкова-Хелимская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 97-100.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
8. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария. – 2002. – №2. – С. 69-72.
9. Мешишени И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // Применение ферментов в медицине: матер. докл. научной конференции. – Симферополь, 1987. – С. 135-136.
10. 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.
11. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков // Лабораторное дело.- 1989.- № 6.- С. 71-72.
12. 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.
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. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. – 2004. – V. 28, №3. – P. 121 – 123.
15. 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.

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

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

Ключевые слова: хроническая патология гепатобилиарной системы, хроническая обструктивная болезнь легких, система глутатиона, общепринятое лечение.

Summary

Naletova O.S. Indicators of the glutathione system 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, there were changes in the glutathione system before the start of treatment. As a result of our studies, we found that the use of only conventional means of treating patients with HBS pathology combined with COPD does not provide a complete normalization of the glutathione system, which requires further development of complex therapy using metabolically active drugs.

Keywords: chronic pathology of the hepatobiliary system, chronic obstructive pulmonary disease, glutathione system, conventional treatment.

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

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ УРОВНЕЙ ТРОМБОЦИТОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Торба

ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Несмотря на некоторые успехи в лечении больных раком поджелудочной железы (РПЖ), прогноз остается неблагоприятным, так как 5-летняя выживаемость составляет менее 10%, а междисциплинарные стратегии диагностики и лечения не сопровождаются улучшением результатов [1,2, 3]. Взаимосвязь между онкогенезом и воспалением известно с тех пор, как Рудольф Вирхов впервые сообщил о присутствии лейкоцитов в опухолях в 19 веке, в то время как лежащие в основе молекулярные механизмы продолжают выясняться [4, 5]. Известно, что для развития РПЖ требуется определенный тип воспаления в клетках стромы поджелудочной железы, [6,7,8,9]. Несколько показателей, основанных на общих воспалительных факторах, таких как ЦРБ, число тромбоцитов и лейкоцитов, имеют прогностическое значение при различных опухолях человека, с помощью которых они влияют на онкогенез. Хотя механизмы онкогенеза подробно не описаны, тем не менее потенциальным общим механизмом, лежащим в основе прогностического влияния этих показателей, может быть связь с системным и/или местным воспалением. За последние несколько лет стало известно, что воспаление, вызванное несколькими источниками, играет критическую роль в онкогенезе. Например, в области желудочно-кишечного тракта инфекция *Helicobacter pylori* приводит к хроническому гастриту и раку желудка, а хроническая инфекция HBV/HCV увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы [13,14, 15]. Молекулярные пути и механизмы, с помощью которых воспаление индуцирует онкогенез, были частично выяснены, и они, по-видимому, опосредованы такими белками, как NF- κ B и STAT3 [16]. В частности, развитие РПЖ связано с определенным

типом воспаления [6, 8]. С-реактивный белок (С-РБ) преимущественно вырабатывается печенью в ответ на воспалительный стимул, который включает повышенную экспрессию цитокинов; а значение С-РБ в сыворотке отражает продолжающееся воспаление и/или повреждение тканей [17]. Если активация С-РБ у человека сама по себе является одним из медиаторов повреждения тканей, то, с другой стороны, неизвестно, воздействует ли С-РБ напрямую через молекулярную роль на прогрессирование опухоли [18]. Тромбоциты (platelets) являются компонентами крови с функцией инициирования образования тромбов. Известно, что в процессе воспаления тромбоциты подвергаются воздействию растворимых медиаторов, таких как липидные медиаторы, цитокины и хемокины, высвобождаемые активированными лейкоцитами, эндотелиальными клетками и периваскулярными клетками [19]. Важно отметить, что тромбоциты являются важным источником цитокинов, которые усиливают опухолевый ангиогенез; это согласуется с фактом, что мыши с тромбоцитопенией защищены от метастазирования, что было установлено еще в 1968 году. Labelle et al. сообщили, что тромбоциты, совместно культивируемые с клетками карциномы молочной железы, способствуют опухолевому росту. [20,21]. Они также показали, что тромбоциты стимулируют пути как TGF- β , так и NF κ -B, индуцируя эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) в клеточных линиях карциномы молочной железы и толстой кишки, таким образом, способствуя метастатическому фенотипу. В дополнение к вышесказанному известно, что они высвобождают множество факторов, играющих роль в опухолевой инвазии и метастазировании. Кроме того, клинические исследования показали, что высокое число тромбоцитов связано с повышенной смертностью при различных видах рака, включая гинекологические злокачественные новообразования, рак легких, почек, желудка, колоректальный рак и рак молочной железы [22, 23,24,25,26,27,28,29,30]. Недавно сообщалось об индексе, рассчитанном с использованием количества тромбоцитов и уровня С-реактивного белка в качестве прогностического фактора при РПЖ. Значение числа тромбоцитов с показателем СРБ (Р-СРБ), расчет которого основан на измеренных значениях тромбоцитов и СРБ, также сообщается как прогностический показатель при раке желудка [31]. Однако, поскольку эти значения Р-СРБ определяли только

до операции, то прогностический потенциал послеоперационного Р-СРБ и связь с дооперационными значениями остаются неясными.

Целью нашего исследования явилось изучение прогностического значения до- и послеоперационных уровней Р-СРБ у пациентов с РПЖ.

Материалы и методы исследования

В период с августа 2005 г. по июль 2021 г. 107 последовательным больным с РПЖ проведены резекции поджелудочной железы в Луганском республиканском клиническом онкологическом диспансере. Всем пациентам была выполнена либо панкреатодуоденальная резекция (ПД), либо дистальная панкреатэктомия (ДП) путем открытой лапаротомии. Хирурги с большим опытом хирургии поджелудочной железы, печени, желчевыводящих путей выполняли все процедуры. Пациенты с РПЖ были классифицированы по клиническим симптомам и выявлению патологии в соответствии с системой стадирования TNM 7-го издания Международного союза борьбы против рака (UICC).

Клинико-патологические параметры и лабораторные данные всех пациентов были извлечены из медицинских карт, и были следующие: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), состояние по ECOG, локализация опухоли, предоперационная билиарная инфекция, неоадьювантная химиотерапия (НАС), стадия UICC, гистологический тип, T и N стадии, сосудистая инвазия, перинеуральная инвазия и инвазия лимфатических сосудов, а также хирургические и послеоперационные параметры, такие как адьювантная химиотерапия (АК), время операции, объем кровопотери, резекция воротной вены (PVR), резекция R0, послеоперационный свищ поджелудочной железы (ПОСПЖ) и послеоперационные осложнения. Послеоперационные осложнения, возникшие в течение 30 дней, оценивали с использованием системы классификации Clavien-Dindo (CD) [32].

ПОСПЖ расценивали в соответствии с согласованными рекомендациями, выпущенными Международной исследовательской группой по изучению панкреатического свища [33]. Величину Р-СРБ определяли как произведение количества периферических тромбоцитов (/мкл) × уровень СРБ в сыворотке (мг/дл), деленное на 104. Оптимальное пороговое значение Р-СРБ определяли на основе кривой ошибок (ROC), который включал данные

о выживаемости после PD или DP. После операции все пациенты проходили регулярные диспансерные наблюдения для получения данных о выживаемости. Послеоперационные значения Р-СРБ были проверены у пациентов с РПЖ во время их первых посещений после выписки (примерно через 1 месяц).

Непрерывные переменные изучались как средние значения и стандартные отклонения, а категориальные - как пропорции (%). Однофакторный анализ проводился с использованием точного критерия Фишера для категориальных переменных и U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных. Модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для расчета отношений шансов для многомерного анализа. Все статистические анализы проводились с использованием статистического программного обеспечения SPSS v. 23.0. Величины P менее 0,05 считались статистически значимыми.

Полученные результаты и их обсуждение

В таблице 1 приведены все характеристики пациентов. Используя предоперационные лабораторные данные, пороговое значение Р-СРБ было определено равным 1,782 (площадь под кривой, AUC = 0,67), и дополнительно значения СРБ и тромбоцитов также были проанализированы с помощью ROC-кривых (AUC = 0,66 и 0,51, соответственно; рис. 1).

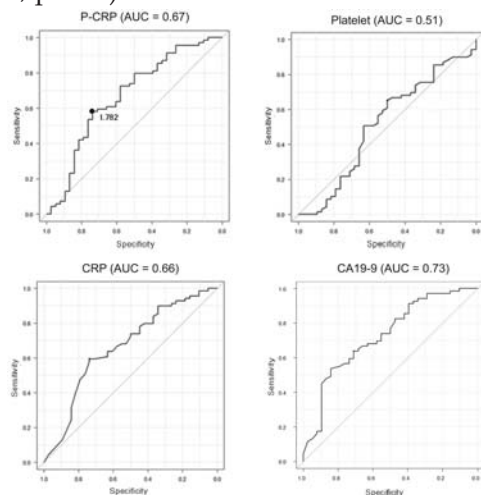


Рис.1 Кривые ошибок и AUC для Р-ЦРБ, тромбоцитов, ЦРБ и СА19-9

Таблица 1

Характеристика клинического материала

Возраст (лет)		71.1 ± 8.4
Пол	Мужчины Женщины	68 39
ИМТ (кг/м2)		21,8± 3.4
ECOG	0 1 2	69 36 2
Локализация опухоли	Головка Тело/хвост	67 40
Дооперационное воспаление	Да нет	13 94
Неoadьювантная ХТ	Да нет	13 94
Стадия	0 1A 1B IIA IIB III IV	8 5 3 33 56 0 2
Гистология	Протоковая аденокарцинома Другие	86 21
Стадия T	Tis T1 T2 T3	8 5 5 89
Стадия N	N1 N0	58 49
Лимфоинвазия	Да нет	87 20
Адьювантная ХТ	Да нет	54 53
Продолжительность операции, ч		7,72 ± 2.48
Кровопотеря (грамм)		665 ± 582
Резекция воротной вены	Да нет	23 84
R0	Да нет	90 17
ПОСПЖ 2 типа	Да нет	28 16
Осложнения Клавьен-Диндо	Да нет	36 71
Периневральная инвазия	Да Нет	90 71

Кроме того, мы проанализировали СА19-9, который, как сообщается, является одним из прогностических маркеров рака поджелудочной железы, по ROC-кривой (AUC = 0,73). Затем все пациенты с РПЖ были разделены на группу Р-СРБЛ low (< 1,782) (n = 49) и группу Р-СРБН high ($\geq 1,782$) (n = 58) в соответствии с пороговым значением.

Таблица 2

Сравнительный анализ клинико-патологических факторов в двух группах Р-СРБ Low и Р-СРБ high

	Р-СРБ	< 1.782 low, n = 49	≥ 1.782 high, n = 58	P
Возраст (лет)		72 $\pm$ 8.1	(73.5 $\pm$ 8.6)	0.53
Пол	Мужской женский	29 20	39 19	
ИМТ (кг/м ²)		21.4 $\pm$ 3	21.9 $\pm$ 3.18	0.26
ECOG	0 1,2	33 16	36 22	
Локализация опухоли	Головка Тело/хвост	28 21	39 19	
Дооперационное воспаление	Да Нет	3 46	10 48	0,14
Неoadъювантная ХТ	Да Нет	6 43	7 51	1
Адъювантная ХТ	Да Нет	25 24	29 29	1
Продолжительность операции (час)		7.5 $\pm$ 2.5	8.3 $\pm$ 2.4	0.047
Потеря крови (в граммах)		390 $\pm$ 569	578 $\pm$ 587	0.028
Резекция портальной вены	Да Нет	12	11	0,64
R0	Да Нет	12	11	
Стадия	0/I/II III/IV	48 1	57 1	1
Гистология	Протоковая аденокарцин. Прочие	40 9	46 12	
T стадия	Tis/1/T 3/4	9 40	6 52	
N стадия	N0 N1	27 22	22 36	0,084
Сосудистая инвазия	Да Нет	38 11	49 9	0,46

Перинеуральная инвазия	Да Нет	40 9	50 8	0,6
Лимфоинвазия	Да Нет	3 46	10 48	0,14
ПОСПЖ $\geq$ категория В	Да нет	8 41	18 40	0,11
Клавьен-Диндо ≥ 2	Да нет	13 36	23 35	0,22

В таблице 2 показано сравнение клинико-патологических факторов между группами Р-СРБЛ low и Р-СРБН High. Время операции и кровопотеря имели значительные различия между группами Р-СРБЛ low и Р-СРБН high, в то время как другие факторы, включая предоперационную билиарную инфекцию, существенно не отличались между двумя группами.

В таблице 3 показана взаимосвязь между клинико-патологическими факторами пациентов с РПЖ и общей выживаемостью (ОВ) с использованием метода Каплана-Мейера и логарифмического рангового теста. Однофакторный анализ определил PS, стадию UICC, патологические стадии Т и N, Р-СРБ и углеводный антиген 19-9 (СА19-9) как значимые предикторы ПОСПЖ, в то время как другие факторы, такие как возраст, пол, ИМТ, расположение опухоли, предоперационная инфекция, NAC, AC, PVR, резекция R0, гистология, RORF, послеоперационные осложнения и карциноэмбриональный антиген (СЕА) не были значимыми. СА19-9, который является одним из наиболее распространенных опухолевых маркеров в отношении прогноза при РПЖ, не имел значительной корреляции с Р-СРБ (рис. 2).

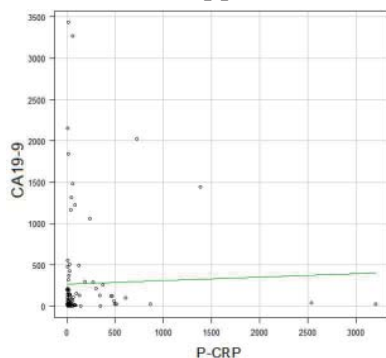


Рис. 2. Значимая корреляция между Р-СРБ и СА19-9 не наблюдается (R Пирсона = 0,029, P = 0,77)

**Связь между клинико-патологическими факторами и общей
выживаемостью больных РПЖ**

		n	5-летн. ОВ (%)	ОВ средняя	p
Возраст (лет)	<65	23	40	3,11	0,61
Пол	Жен муж	39 68	38 26	3,11 2,37	0,1
ИМТ	< 25 ≥ 25	92 15	31 27	2,38 3,11	0,63
ECOG	0 1/2	69 38	36 20	3,11 1,37	0,0018
Локализация опухоли	Головка Тело/хвост	67 40	33 26	2,93 2,38	0,96
Воспаление до операции	0 1	94 13	31 -	2,48 2,05	0,53
НеoadъювХТ	Да нет	13 94	34 30	3,30 2,38	0,64
АдьювантХТ	Да нет	54 53	27 34	2,48 2,48	0,68
Продолжител. операции	≤ 8 часов >8 часов	58 49	35 25	1198 дней 798 дней	0,091
Кровопотеря	≤ 500 г >500 г	55 52	36 25	1190 798 дней	0,05
Резекция воротной вены	Да Нет	23 84	37 29	2,37 2,48	0,96
R0	Да Нет	90 17	29 -	2,48 1,72	0,68
UICC стадия	0 /I/II III/IV	105 2	31 -	2,48 0,98	0,025
Гистология	Проток.ад-нома Другие	86 21	29 46	2,48 2,38	0,96
pT	Tis/1/2 3/4	15 92	75 25	- 2,33	0,0045
pN	0 1	49 58	52 12	10,07 1,52	< 0.001
ПОСПЖ ≥ grade B	Да нет	26 81	47 25	3,62 2,37	0,19
Клавиен-Диндо ≥ 2	Да нет	36 71	26 39	2,38 3,30	0,3
P-СРБ	≤ 1.782 > 1.782	49 58	38 24	3,26 2,15	0,019
СЕА (нг/мл)	< 5 ≥ 5	81 26	32 26	2,93 1,27	0,093
СА19-9 (ед/мл)	< 35 < 35	50 57	36 26	3,11 1,83	0,021

Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска ОВ были стадия pN, P-СРБ и СА19-9 (таблица 4).

Таблица 4

Многофакторный анализ общей выживаемости

	ОШ	95% ДИ	P
T3/T4	2.503	0.58–10.71	0.22
pN	2.816	1.589–4.99	< 0.001
PS ECOG	1.471	0.852–2.542	0.17
P-CRP	1.001	1–1.001	0.003
CA19-9 (U/mL)	1.001	1–1.001	< 0.001

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, PS ECOG статус по ECOG.

Чтобы оценить взаимосвязь между послеоперационными изменениями P-ЦРБ и прогнозом, 103 пациента с РПЖ, чьи послеоперационные данные были доступны, были разделены на четыре группы, а именно P-СРБL low-Down, P-СРБL low-Up, P-СРБН High-Down и P-СРБН high-up, на основе послеоперационных изменений P-СРБ по сравнению с дооперационным P-СРБ. Затем анализ выживаемости в четырех группах, проведенный с использованием метода Каплана-Мейера, показал, что прогноз (как ОВ) значительно различался среди этих четырех групп (рис. 3).

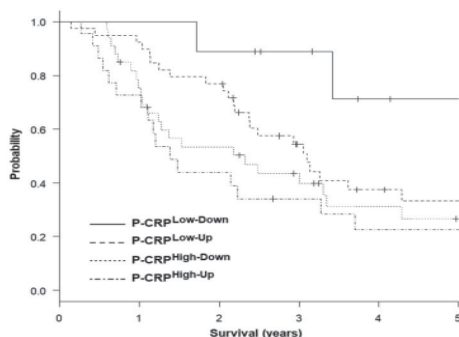


Рис. 3. Кривые по общей выживаемости в четырех группах (P-CRP^{Low-Down}, P-CRP^{Low-Up}, P-CRP^{High-Down} and P-CRP^{High-Up}).

ОВ в каждой группе имеет статистически достоверные различия.

В нашей работе мы оценили прогностическое значение P-СРБ у пациентов, перенесших операцию по поводу РПЖ, с использованием предоперационного порогового значения 1,782, определенного ROC-анализом, поскольку значение AUC для P-СРБ было больше, чем у одного из подсчетов числа тромбоцитов или СРБ (0,67 против 0,51, 0,66).

Это наблюдение означает, что комбинация тромбоцитов и ЦРБ может лучше предсказывать прогноз у пациентов с РПЖ. СА19-9, уровень которого повышен у многих пациентов с РПЖ и является одним из наиболее распространенных опухолевых маркеров в отношении прогноза при РПЖ (как показано на рис. 1), не имел значительной корреляции с Р-СРБ. Этот результат предполагает, что СА19-9 и Р-СРБ являются независимыми друг от друга предикторами. Как видно из Таблицы 2, пациенты в группе Р-СРБН high оперированы значительно дольше и потеряли больше крови по сравнению с пациентами в группе Р-СРБL low. Эти различия могли быть вызваны эндогенными воспалительными состояниями опухоли в группе Р-СРБН high, такими как фиброзные изменения или повышенная склонность к кровотечениям, которые могут затруднить процедуру. Кроме того, наличие предоперационной билиарной инфекции существенно не отличалось между двумя группами, что позволяет предположить, что предоперационное воспаление могло быть преимущественно вызвано самими опухолями. Кроме того, расположение опухоли не имело отношения к Р-СРБ, а также к ОВ (таблицы 2 и 3). Однофакторный анализ показал, что у пациентов с Р-СРБН high прогноз был значительно хуже, чем у пациентов с Р-СРБL low, а многофакторный анализ показал, что Р-СРБ был независимым предиктором ОВ у пациентов с РПЖ. Кроме того, мы предположили, что послеоперационное значение Р-СРБ может влиять на прогноз РПЖ, и проанализировали прогноз четырех групп в соответствии с предоперационным Р-ЦРБ и послеоперационным изменением значения; Р-СРБLow-Down, Р-СРБLow-Up, Р-СРБНHigh-Down и Р-СРБНHigh-Up. Метод Каплана-Мейера показал статистически значимые различия между четырьмя группами. Это указывает на то, что послеоперационный Р-СРБ может иметь дополнительное значение для прогноза как в группах Р-СРБН high, так и в группах Р-СРБL low. Эти результаты свидетельствуют о том, что предоперационное воспалительное состояние и уровни длительного послеоперационного воспаления могут влиять на злокачественность рака, включая метастазирование и местный рецидив после операции. Поскольку существует очень мало исследований, посвященных до- и послеоперационным значениям Р-СРБ и прогнозу у пациентов с РПЖ, представленные здесь результаты могут помочь разделить пациентов, перенесших операцию, на группы высокого/низкого риска в отношении к ОВ.

Выводы

Подводя итог, наше исследование показало, что с помощью теста Р-СРБ возможно выявлять воспалительную реакцию в послеоперационном периоде и если воспаление усиливается (или остается в пределах уровней до операции), то и предсказать прогноз у пациентов с РПЖ. Таким образом, роль факторов воспаления, таких как Р-СРБ, должна быть подтверждена будущими крупномасштабными клиническими исследованиями.

Литература

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30. 10.3322/caac.21442
2. Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: surgery is not enough. *World J Gastroenterol.* 2015;21:3157-65. 10.3748/wjg.v21.i11.3157
3. Taieb J, Pointet AL, Van Laethem JL, Laquente B, Pernot S, Lordick F, et al. . What treatment in 2017 for inoperable pancreatic cancers? *Ann Oncol.* 2017;28:1473-83. 10.1093/annonc/mdx174
4. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357:539-45. 10.1016/S0140-6736(00)04046-0
5. Chang L, Kamata H, Solinas G, Luo JL, Maeda S, Venuprasad K, et al. . The E3 ubiquitin ligase itch couples JNK activation to TNFalpha-induced cell death by inducing c-FLIP(L) turnover. *Cell.* 2006;124:601-13. 10.1016/j.cell.2006.01.021
6. Farrow B, Sugiyama Y, Chen A, Uffort E, Nealon W, Mark Evers B. Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. *Ann Surg.* 2004;239:763-71. 10.1097/01.sla.0000128681.76786.07
7. Apte MV, Park S, Phillips PA, Santucci N, Goldstein D, Kumar RK, et al. . Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells. *Pancreas.* 2004;29:179-87. 10.1097/00006676-200410000-00002
8. Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(suppl):S48-54. 10.1016/j.cgh.2009.07.038
9. Tang D, Yuan Z, Xue X, Lu Z, Zhang Y, Wang H, et al. . High expression of Galectin-1 in pancreatic stellate cells plays a role in the development and maintenance of an immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer. *Int J Cancer.* 2012;130:2337-48. 10.1002/ijc.26290
10. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. . Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2014;106:dju124. 10.1093/jnci/dju124

11. Forrest LM,McMillan DC,McArdle CS,Angerson WJ,Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:1028-30. 10.1038/sj.bjc.6601242
12. Bhatti I,Peacock O,Lloyd G,Larvin M,Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*. 2010;200:197-203. 10.1016/j.amjsurg.2009.08.041
13. Li N,Tang B,Jia Y,Zhu P,Zhuang Y,Fang Y,et al. . *Helicobacter pylori* CagA Protein Negatively Regulates Autophagy and Promotes Inflammatory Response via c-Met-PI3K/Akt-mTOR Signaling Pathway. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:417. 10.3389/fcimb.2017.00417
14. Blosse A,Lehours P,Wilson KT,Gobert AP. *Helicobacter*: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*. 2018;23(suppl 1):e12517. 10.1111/hel.12517
15. Fattovich G,Stroffolini T,Zagni I,Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(suppl 1):S35-50. 10.1053/j.gastro.2004.09.014
16. Aggarwal BB,Vijayalekshmi RV,Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res*. 2009;15:425-30. 10.1158/1078-0432.CCR-08-0149
17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12. 10.1172/JCI200318921
18. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL,Taylor KM, Sohail M, Krausz T et al. . C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*. 1999;190:1733-40. 10.1084/jem.190.12.1733
19. Stokes KY,Granger DN. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction. *J Physiol*. 2012;590:1023-34. 10.1113/jphysiol.2011.225417
20. Gasic GJ,Gasic TB,Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1968;61:46-52. 10.1073/pnas.61.1.46
21. Labelle M,Begum S,Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*. 2011;20:576-90. 10.1016/j.ccr.2011.09.009
22. Gay LJ,Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:123-34. 10.1038/nrc3004
23. Zeimet AG,Marth C,Müller-Holzner E,Daxenbichler G,Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:549-54. 10.1016/S0002-9378(94)70225-X

24. Salat A, Gnant M, Kwasny W, Mlineritsch B, Menzel R-C, Schmid M, et al. ; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Impact of pretreatment thrombocytosis on survival in primary breast cancer. *Thromb Haemost.* 2003;89:1098-106. 10.1055/s-0037-1613413
25. Møller Pedersen L, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J.* 1996;9:1826-30. 10.1183/09031936.96.09091826
26. O'keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol.* 2002;168:1378-80. 10.1016/S0022-5347(05)64453-9
27. Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis. Correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19:82-4.
28. Kerpsack JT, Finan MA. Thrombocytosis as a predictor of malignancy in women with a pelvic mass. *J Reprod Med.* 2000;45:929-32.
29. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. . Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:287-91. 10.1007/BF02573067
30. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost.* 1990;64:501-5. 10.1055/s-0038-1647347
31. Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T, et al. . Prognostic Significance of Platelet-Based Inflammatory Indicators in Patients with Gastric Cancer. *World J Surg.* 2018;42:2542-50. 10.1007/s00268-018-4527-8
32. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13. 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
33. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. ; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161:584-91. 10.1016/j.surg.2016.11.014

Резюме

Торба А.В. Прогностическое влияние пред- и послеоперационных уровней тромбоцитов и С-реактивного белка (Р-СРБ) у больных раком поджелудочной железы.

Уровни С-реактивного белка (СРБ) отражают воспаление и/или повреждение тканей, и исследования показывают, что тромбоциты играют роль в инвазии и метастазировании опухолей. Мы изучили прогностическое значение до- и послеоперационных уровней Р-СРБ у больных раком поджелудочной железы (РПЖ). В этом ретроспективном исследовании использовались данные 107 пациентов с РПЖ, перенесших либо панкреатодуоденальную, либо дистальную резекцию поджелудочной железы. Р-СРБ определяли как произведение коли-

чества периферических тромбоцитов (/мкл) × уровень ЦРБ в сыворотке (мг/дл), деленное на 104. Оптимальное значение порогового значения (отсечки) Р-СРБ было определено с использованием кривых ошибок. Пациенты с РПЖ были классифицированы как Р-СРБL low ($< 1,782$; $n = 49$) или Р-СРБH high ($\geq 1,782$; $n = 58$) на основании порогового значения 1,782. Однофакторный анализ показал, что общий статус, клиническая стадия, патологические стадии Т и N, Р-СРБ и углеводный антиген 19-9 (CA19-9) значительно влияли на общую выживаемость (ОВ). Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска ПОСПЖ были патологическая N-стадия, Р-СРБ и CA19-9. Кроме того, 103 пациента с РПЖ, для которых были доступны послеоперационные данные, были разделены на четыре группы (Р-СРБ L low-Down, Р-СРБ L low-Up, Р-СРБ H High-Down и Р-СРБ High-Up) на основе дооперационного Р-СРБ и послеоперационного Р-СРБ, и мы обнаружили, что прогноз с точки зрения общей выживаемости (ОВ) значительно различался в этих группах ($P = 0,012$).

Итак, до- и послеоперационные значения Р-СРБ являются потенциальным предиктором прогноза у пациентов с РПЖ.

Ключевые слова: СРБ, рак поджелудочной железы, тромбоциты, прогноз

Summary

Torba A.V. *Prognostic impact of pre- and post-operative p-crp levels in pancreatic cancer.*

C-reactive protein (CRP) levels reflect ongoing inflammation and/or tissue damage, and studies suggest that platelets play a role in tumor invasion and metastasis. P-CRP is defined as the multiplied product of serum CRP and platelet levels. We assessed the prognostic value of pre- and post-operative P-CRP levels in pancreatic cancer (PC) patients. This retrospective study used data from 107 consecutive PC patients who had undergone either pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy. Clinicopathological parameters and pre/post-operative laboratory data derived from patient records were used for analyses. P-CRP was defined as the product of peripheral thrombocyte count (/uL) × serum CRP level (mg/dL) divided by 104; the optimal P-CRP cut-off value was defined using receiver operating characteristic curves. PC patients were classified as either P-CRPLow (< 1.782 ; $n = 49$) or P-CRPHigh (≥ 1.782 ; $n = 58$), based on the cut-off value of 1.782. Univariate analysis revealed that performance status, clinical stage, pathological T and N stages, P-CRP, and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) significantly affected overall survival (OS). Multivariate analysis revealed that independent risk factors for OS were pathological N stage, P-CRP, and CA19-9. Additionally, 103 PC patients for whom postoperative data were available were classified into four groups (P-CRPLow-Down, P-CRPLow-Up, P-CRPHigh-Down and P-CRPHigh-Up), based on preoperative P-CRP and postoperative trend of P-CRP, and we found that prognosis, in terms of OS, was significantly different among these groups ($P = 0.012$). Conclusion. Pre- and post-operative P-CRP values are a potential predictor of prognosis in PC patients.

Key words: CRP; pancreatic cancer; platelets; prognosis.

Рецензент: к.мед.н., доцент И.Л. Землянский

**ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ
И КЛИНИЧЕСКАЯ
ИММУНОЛОГИЯ И
ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

**ПОКАЗАТЕЛИ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ
СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ****Л.Н. Гончарова**

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

Введение

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) определяется ее высокой популяционной частотой, влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения. Распространенность АГ составляет 15-25%, а у лиц старше 65 лет она превышает 50%. Наличие повышенных цифр артериального давления (АД), особенно систолического, связано с повышенным риском ИБС, инсультов, сердечной и почечной недостаточности. У пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности в 2-5 раз, а смертности от сердечно-сосудистых заболеваний - в 2-3 раза. Поэтому выработка тактики лечения АГ является одной из наиболее важных проблем современной кардиологии [6,9,11]. Столь широкая распространенность артериальной гипертензии обуславливает тот факт, что данная группа заболеваний является одной из ведущих причин трудопотерь, инвалидизации и смертности населения [2,10,12]. Таким образом, сердечнососудистая патология в целом (и артериальная гипертензия в частности) продолжает оставаться проблемой номер один в здравоохранении. Это связано в первую очередь с их преобладанием в структуре смертности и возрастающим удельным весом в структуре заболеваемости населения, широким распространением и огромной социально-экономической значимостью этих заболеваний.

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].

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 [4,13].

Целью работы было изучение показателей макрофагальной фагоцитирующей системы у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, при проведении общепринятого лечения.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 46 больных с диагнозом АГ, сочетанной с ХОБЛ. Возраст пациентов составлял от 39 до 55 лет, из них было 29 мужчин (63,1%) и 17 женщин (36,9%). 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 макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС). 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 [7] 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 [5].

Полученные результаты и их обсуждение

До начала проведения лечения все больные имели признаки неустойчивой ремиссии или умеренного обострения хроничес-

кой патологии бронхолегочной системы, сочетанной с АГ, 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).

Таблица

Показатели ФАМ в крови больных с АГ, сочетанной с ХОБЛ в динамике общепринятого лечения (М±

Показатели ФАМ	Норма	Обследованные больные		Р
		До начала лечения	После завершения лечения	
ФИ, %	26,5±1,8	17,3±0,6***	22,4±0,7***	<0,05
ФЧ	4,0±0,05	2,4±0,12**	3,3±0,14**	<0,05
ИА, %	14,8±0,2	9,8±0,13**	12,1±0,16**	<0,05
ИП, %	25,0±1,2	15,9±0,6***	20,1±0,5***	<0,01

Примечание: в табл. 1-2 вероятность разницы относительно нормы *-при $P<0,05$, **- $P<0,01$, ***- $P<0,001$; столбец Р - достоверность различия между значениями показателей до комплекса реабилитации и после комплекса реабилитации.

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 АГ, сочетанной с ХОБЛ, был снижен в среднем в 1,53 раза относительно нормы (норма - (26,5±1,8)%, $P<0,001$) и составлял (17,3±0,6)%, ФЧ в этот период исследования был снижен у больных (2,4±0,12), что в среднем, в 1,67 раза ($P<0,001$) ниже соответствующего показателя нормы (норма - 4,0±0,05, $P<0,001$). До начала комплекса общепринятого лечения показатель ИА у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, был в среднем в 1,51 раза ниже нормы (14,8±0,2 ($P<0,01$)) и составил (9,8±0,13)%. На момент обследования ИП у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, был равен в среднем (15,9±0,6)%, что меньше нормы в 1,57 раза (норма - 25,0±1,2) ($P<0,001$)).

Повторное исследование ФАМ было проведено после завершения курса медицинской реабилитации. Было установлено, что у

АГ, сочетанной с ХОБЛ, 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 1,3 раза и составил $(22,4 \pm 0,7)\%$, что, однако, был в 1,17 раза меньше соответствующего показателя нормы; ФЧ у обследованных больных повысилось относительно исходного его значения в 1,28 раза и составил $3,3 \pm 0,14$, что, однако, было в 1,25 раза меньше нормы ($P < 0,05$). ИА у пациентов, получавших общепринятое лечение составил $(12,1 \pm 0,16)\%$, что, все же, было меньше нормы в среднем в 1,21 раза ($P < 0,05$). ИП на момент завершения лечения составлял $(20,1 \pm 0,5)\%$, что было ниже нормы в 1,25 раза ($P < 0,05$).

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

Таким образом, полученные данные показывают то, что у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, имеют место существенные изменения показателей системы фагоцитирующих макрофагов, которые характеризовались снижением всех изученных фагоцитарных показателей, что свидетельствует об угнетении функциональной активности МФС.

Применение общепринятых препаратов у больных АГ, сочетанной с ХОБЛ, 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 АГ, сочетанной с ХОБЛ, имеется существенное угнетение всех проанализированных показателей ФАМ, особенно ФЧ и ИП, что свидетельствует о незавершенности процесса фагоцитоза.
2. Применение общепринятых препаратов у больных АГ, сочетанной с 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 АГ, 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*. – № 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. Бабиц. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
6. Францева, А. П. Нарушение работы сердечно сосудистой системы / А.П. Францева Л.В., Седакова М.С., Карнов И.К.- М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 350 с.
7. 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.
8. Чазова, И.Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018г.: слово за европейскими экспертами / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // *Системные гипертензии*. – Т.15 (№3). – 2018. – С. 6-10.
9. Черняева, М.С. Целевые уровни систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией старческого возраста без синдрома старческой астении // *Лечебное дело*. – №1. – 2019. – С. 44-57.
10. 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.
11. 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.
12. Managing comorbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni, [et al] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2015. – № 10. – P. 95–109
13. Prediction of disease progression, treatment response and dropout chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / F.T. Musuamba, D. Teutonico, M. Danhof, [et al] // *Pharmaceutical Research*. – Vol. 32. – № 2. – P. 617-627.

Резюме

Гончарова Л.Н. Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких.

У больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких, до начала лечения имело место существенное угнетение всех проанализированных показателей макрофагальной фагоцитирующей системы. В результате проведенных исследований нами было установлено, что применение только общепринятых средств лечения больных с АГ, сочетанной с ХОБЛ не обеспечивает полной нормализации изученных показателей, 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, макрофагальная фагоцитирующая система, общепринятое лечение.

Summary

Goncharova L.N. Indicators of the macrophage phagocytic system in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease.

In patients with arterial hypertension, combined with chronic obstructive pulmonary disease, before the start of treatment, there was a significant inhibition of all analyzed parameters of the macrophage phagocytic system. 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 a complete normalization of the studied parameters, which requires the further inclusion of modern immunoactive drugs in the complex of treatment of such patients to restore immunological homeostasis.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, macrophage phagocytic system, conventional treatment.

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

**ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО
ИММУНИТЕТА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ
МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ****И.Б. Ершова, Т.В. Ширина***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

В последние годы внимание многих исследователей (иммунологов, гематологов) привлечено к инфекционному мононуклеозу (ИМ) – заболеванию, вызываемому потенциально онкогенным вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) и имеющему широкий спектр клинических проявлений [1, 2]. Доказано, что тип и тяжесть течения заболеваний, вызываемых ВЭБ, зависят от состояния системы иммунитета организма. Имеются сообщения о том, что ВЭБ первично инфицирует В-лимфоциты, вследствие чего происходит трансформация и этих клеток, что проявляется в экспрессии ими ряда неоантигенов и продолжительном размножении. Они представляют собой большинство ранних атипичных лимфоцитов, характерных для ИМ и стимулирующих поздние атипичные лимфоциты (атипичные мононуклеары), являющиеся преимущественно Т-клетками. ВЭБ вызывает поликлональную активацию В-клеток, последние – продукцию антител, включая аутоантитела, которые могут вовлекаться в иммунопатологические реакции. Инфицирование ВЭБ В-лимфоцитов приводит к продукции антител (специфическими В-клетками) к антигенам ВЭБ [3, 4].

В работах отечественных и зарубежных авторов приведены результаты иммунологических исследований больных ИМ. Толкование результатов исследований гуморального иммунитета неоднозначно. Так, большинство авторов констатируют увеличение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови при ИМ: повышение уровней сывороточных IgM и IgG и, в меньшей степени, IgA в динамике болезни. Однако в других исследованиях указывается на то, что содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови при ИМ остается в пределах нормы. Описываемая циклическая

ность в изменении уровней сывороточных иммуноглобулинов объясняется продолжительностью антигенного действия ВЭБ на иммунную систему организма. Определяется связь между уровнями сывороточных иммуноглобулинов и степенью тяжести заболевания, уровнем гетерофильных антител (для иммуноглобулинов класса М), длительностью клинических проявлений ИМ. Отмечая наличие связи уровней иммуноглобулинов класса М с титром гетерофильных антител, авторы доказывают принадлежность гетерофильных антител к иммуноглобулинам класса М и диагностическое значение определения антител иммуноглобулинов класса М к вирускапсидному антигену ВЭБ для диагностики ИМ.

Сообщений об исследованиях циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при ИМ в доступной нам литературе мы не обнаружили. В то же время информация об этом показателе гуморального иммунитета представляет определенную ценность в силу способности избыточного количества ЦИК подавлять гуморальный и клеточный (в т.ч. противоопухолевый, что немаловажно для инфекции, вызванной ВЭБ) иммунный ответ, действуя на клетки, несущие Fc-рецептор (макрофаги, Т-супрессоры, В-лимфоциты и т.д.) [4, 5, 6].

Целью настоящей работы стало исследование особенностей показателей гуморального иммунитета и определение связи их со степенью тяжести течения ИМ, длительностью его клинических проявлений, титром гетерофильных антител, выраженностью гематологических показателей.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 82 больных ИМ ребенка в возрасте от 2 до 14 лет. У детей определяли IgA, IgM и IgG в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии по Манчини и уровень ЦИК в сыворотке крови в тесте с полиэтиленгликолем. Эти показатели определяли на 1-4-й день заболевания и повторно через 7-10 дней. Это позволило нам, изучая динамику изменения исследуемых показателей. Выделить следующие группы детей: 1-я – 34 ребенка, у которых данные показатели были определены до 10-го дня болезни; 2-я – 59 детей, у которых уровни иммуноглобулинов и ЦИК определялись на 10-20-й день болезни; 3-я – 24 ребенка, у которых эти показатели гуморального иммунитета исследовались после 20-го дня болезни. Таким образом, исследуемые показатели гуморального иммунитета у большинства детей учитывались нами в двух или трех группах.

Дети поступали в стационар с ярко выраженной симптоматикой ИМ: интоксикация, лихорадка, лимфаденопатии, лакунарная или пленчатая ангина, гепатоспленомегалия. Типичными были и изменения периферической крови: умеренный лейкоцитоз, резкий лимфоцитоз, присутствие атипичных мононуклеаров, количество которых в ряде случаев достигало 30-38%. Диагноз ИМ был подтвержден серологически реакциями Пауля-Буннеля, Давидсона и Ли у 73 больных. У 9 детей в возрасте до 3 лет с серонегативными реакциями были типичная клиническая картина заболевания и характерные изменения периферической крови.

Полученные результаты и их обсуждение

Проведенные исследования позволили установить, что у детей, больных ИМ, с первых дней заболевания в сыворотке крови повышено содержание иммуноглобулинов. При этом за нормальные показатели содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови нами были приняты данные В.В. Меньшикова. Так, содержание сывороточного IgA в первые дни болезни составляло $(2,1 \pm 0,72)$ г/л, IgG – $(12,9 \pm 3,8)$ г/л, IgM – $(1,435 \pm 0,49)$ г/л. На 10-20-й день болезни в сыворотке крови больных ИМ детей содержание иммуноглобулинов класса G увеличивалось до $(17,12 \pm 8,96)$ г/л, а содержание IgA и IgM несколько снижалось и составляло: IgA – $(1,82 \pm 0,43)$ г/л, IgM – $(1,28 \pm 0,48)$ г/л. В дальнейшем содержание IgM продолжало снижаться и приближалось к нормальному уровню, составляя $(1,2 \pm 0,63)$ г/л. Содержание сывороточного IgG продолжало расти и приближалось к цифрам, значительно отличающимся от исходных – $(19,44 \pm 7,6)$ г/л. Содержание IgA в сыворотке крови после кратковременного снижения возвратилось к исходным показателям – $(2,04 \pm 0,73)$ г/л, но повышенным по сравнению с нормальными значениями.

Содержание ЦИК на протяжении течения заболевания в среднем не превышало нормальных цифр. Однако если в первые дни болезни ЦИК были в среднем близки к верхней границе нормы – $(0,1 \pm 0,04)$ у.е.), то в процессе течения заболевания наблюдалось снижение уровней ЦИК до $(0,096 \pm 0,046)$ у.е. на 10-20-й день болезни и $(0,075 \pm 0,04)$ у.е. после 20-го дня болезни. Необходимо отметить, что у 5 детей содержание ЦИК при первичном обследовании значительно превышало нормальные показатели и колебалось в пределах $(0,17 \pm 0,33)$ у.е.) У всех этих детей наблюдали длительное обратное развитие симптомов за-

болевания, волнообразное его течение, что проявлялось появлением на 3 – 4-й неделе заболевания второй температурной волной, симптомов тонзиллита, длительной лимфаденопатии.

Зависимости между показателями гуморального иммунитета и выраженностью гематологических изменений нами выявлено не было. Можно отметить наличие прямой корреляционной связи ($r=+0,78$) между уровнем сывороточного IgM и титром гетерофильных антител в реакции Пауля – Буннеля, но только в ранние сроки заболевания. Так, у больных ИМ, у которых реакция Пауля – Буннеля оставалась положительной в титрах 1 : 960, 1 : 1920 и выше, показатели IgM значительно отличались от возрастных норм. После 10-го дня болезни такая четкая зависимость не прослеживалась.

Из обследованных нами детей выведено 12 больных ИМ, у которых показатели гуморального иммунитета были определены до 10-го дня заболевания; таким образом, эти дети были отнесены к 1-й группе. У них наблюдали быструю редукцию симптоматики заболевания, быструю нормализацию температуры, купирование лимфаденопатии и гепатоспленомегалии к концу 1-й недели. Тенденция к нормализации периферической крови проявлялась в течении 1 – 2 нед. наблюдения за детьми. Отмечено, что содержание иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови в этой подгруппе составило ($1,86 \pm 0,76$ г/л). Это существенно отличалось от соответствующих показателей у детей с обычным течением периода реконвалесценции – ($1,26 \pm 0,68$ г/л) – и от средних показателей IgM для 1-й группы, хотя достоверных различий получено не было, из-за небольшого числа детей в подгруппах.

Выводы

1. У детей с инфекционным мононуклеозом наблюдаются циклические изменения содержания иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови, происходящие на фоне общего повышения их содержания.

2. В первые дни заболевания наиболее информативно повышение уровня сывороточного IgM, дальнейшее изучение содержания которого позволяет судить о течении заболевания.

3. Повышение содержания IgM в сыворотке крови в ранние сроки болезни и последующее его снижение с параллельным нарастанием содержания IgG можно связать с феноменом смещения антител в ходе антигенной стимуляции от иммуноглобулинов класса М к классу G.

4. Обнаружено наличие прямой корреляционной связи между содержанием IgM в сыворотке крови в ранние сроки болезни и титром гетерофильных антител в реакции Пауля – Буннеля, что подтверждает данные авторов о принадлежности гетерофильных антител к иммуноглобулинам класса М.

5. Констатировано повышение уровней ЦИК при первичном обследовании у детей больных инфекционным мононуклеозом с последующим тяжелым и волнообразным течением заболевания.

Литература

1. Дроздова, Н. Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: кликопатогенетические аспекты (обзор литературы) / Н. Ф. Дроздова, В. Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11. – Вып. 3. – С. 59–61.
2. Каиров, Т. В. Инфекционный мононуклеоз у детей: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) / Т. В. Каиров, Д. З. Шерхова, Д. З. Шерхова. – Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2020. – № 5 (295). – С. 45-46. – URL: <https://moluch.ru/archive/295/67087/>.
3. Триско А.А. Оптимизация диагностических и прогностических критериев инфекционного мононуклеоза эпштейна-барр вирусной этиологии у взрослых: дис. ...канд.мед.наук / А.А. Триско. - Краснодар, 2017. – 167 с.
4. Оганян Р.Б. Клинические и иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом эпштейна-барр у взрослых: дис. ...канд.мед.наук / Р.Б. Оганян. - Самара, 2021. - 175 с.
5. Кан Н.Ю. Клинико-патогенетическое значение влияния эпштейнабарр и цитомегаловируса на систему мононуклеарных фагоцитов у детей-реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза: дис. ...канд.мед.наук / Н.Ю. Кан. - Москва, 2017. – 115 с.
6. Антонова М.В. Клинико-иммунологические критерии инфекционного мононуклеоза у детей при первичной и реактивации эпштейна-барр вирусной инфекции: дис. ... канд.мед.наук / М.В. Антонова. - Тюмень, 2020. - 160 с.

Резюме

Ершова И.Б., Ширина Т.В. Особенности показателей гуморального иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей.

Цель исследования: изучение особенностей показателей гуморального иммунитета и определение связи их со степенью тяжести течения, длительностью клинических проявлений и выраженностью гематологических показателей инфекционного мононуклеоза (ИМ). Материалы и методы: обследовано 82 больных ИМ ребенка в возрасте от 2 до 14 лет у которых определяли IgA, IgM и IgG и уровень ЦИК в сыворотке крови. Эти показатели определяли на 1-4-й день заболевания и

повторно через 7-10 дней, что позволило, изучая динамику изменения показателей выделить следующие группы детей: 1-я – 34 ребенка, у которых данные показатели были определены до 10-го дня болезни; 2-я – 59 детей, у которых показатели определялись на 10-20-й день болезни; 3-я – 24 ребенка, с исследованиями показателей после 20-го дня болезни. Таким образом, показатели гуморального иммунитета у большинства детей учитывались в двух или трех группах. Выводы: у детей с ИМ наблюдаются циклические изменения содержания иммуноглобулинов классов А, М и G. Повышение содержания IgM в ранние сроки болезни и последующее его снижение с параллельным нарастанием содержания IgG связано с феноменом смещения антител в ходе антигенной стимуляции от иммуноглобулинов класса М к классу G. Обнаружено наличие прямой корреляционной связи между содержанием IgM в сыворотке крови в ранние сроки болезни и титром гетерофильных антител в реакции Пауля – Буннеля, что подтверждает данные авторов о принадлежности гетерофильных антител к иммуноглобулинам класса М.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, гуморальный иммунитет, гетерофильные антитела.

Summary

Ershova I.B., Shirina T.V. *Features of indicators of humoral immunity in infectious mononucleosis in children.*

The purpose of the study: to study the characteristics of humoral immunity indicators and determine their relationship with the severity of the course, duration of clinical manifestations and severity of hematological indicators of infectious mononucleosis (MI). Materials and methods: 82 children aged 2 to 14 years with MI were examined, in whom IgA, IgM and IgG and the level of CEC in blood serum were determined. These indicators were determined on the 1st-4th day of the disease and again after 7-10 days, which made it possible, studying the dynamics of changes in indicators, to identify the following groups of children: 1st – 34 children, in whom these indicators were determined before the 10th day of illness; 2nd – 59 children, in whom indicators were determined on the 10th-20th day of illness; 3rd – 24 children, with studies of indicators after the 20th day of illness. Thus, the indicators of humoral immunity in most children were taken into account in two or three groups. Conclusions: cyclic changes in the content of immunoglobulins of classes A, M and G are observed in children with MI. An increase in the IgM content in the early stages of the disease and its subsequent decrease with a parallel increase in the IgG content is associated with the phenomenon of antibody displacement during antigenic stimulation from class M immunoglobulins to class G. A direct correlation was found between the content of IgM in blood serum in the early stages of the disease and the titer of heterophilic antibodies in the Paul-Bunnell reaction, which confirms the authors' data on the belonging of heterophilic antibodies to class M immunoglobulins.

Key words: infectious mononucleosis, humoral immunity, heterophilic antibodies.

Рецензент: д.мед.н., профессор Г.Н. Давидчук

**ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА
У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА
STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

О.Ю. Николенко, Э.-А. Майлян

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

Введение

Угольные шахты Донецкой Народной Республики являются риск-опасными предприятиями по развитию профессиональной патологии. Болезни органов дыхания пылевой этиологии занимают первое ранговое место в структуре профессиональных заболеваний. На их долю приходится 53% от всех случаев профессиональной патологии. А из них 29% составляет заболевания хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Одной из важных задач медицинской науки и практического здравоохранения является профилактика заболеваний верхних дыхательных путей и сохранение работоспособности лиц, занятых на производстве [1, 2].

Бактериальная инфекция в сочетании с триггерными факторами (загрязнение воздуха и т.д.) индуцирует воспалительный процесс в дыхательных путях и легких, что отражается в виде нарастания симптомов заболевания [3, 4, 5]. Согласно современным представлениям о развитии профессиональной ХОБЛ, именно обострения, их частота и выраженность, обеспечивают прогрессирование заболевания и влияют на продолжительность жизни больных [6, 7].

Многочисленные исследования свидетельствуют о важной роли в патогенезе пылевой бронхолегочной патологии иммунологических механизмов [8]. Причем, роль иммунной системы при ХОБЛ многогранна. Иммунные нарушения лежат в основе патогенеза заболевания. Адекватный иммунный ответ играет решающую роль и в защите дыхательных путей от развития инфекционного процесса. Предупреждение инфекции, снижение степени ее воздействия на организм пациента, способствует снижению частоты и тяжести обострений забо-

левания, а значит и предотвращает прогрессирование ХОБЛ. В связи с этим в клинической практике широко используются иммуностропные препараты вакцинного типа (Бронхо-МУНАЛ®, Бронхо Ваксом® и т.д.), направленные на стимуляцию врожденных и адаптивных иммунных механизмов, повышение защитных свойств организма в отношении различных инфекций дыхательных путей [9].

Цель работы – исследовать ассоциации между наличием инфекции *Staphylococcus aureus* у больных с ХОБЛ и показателями гуморального звена иммунной системы.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 92 горнорабочих угольных шахт, которые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении Республиканского центра профессиональной патологии и реабилитации г.Донецка с диагнозом ХОБЛ. Больные с ХОБЛ, возраст которых был в пределах от 36 до 70 лет, существенно не отличались от контрольной группы по показателям как возраста ($52,6 \pm 0,93$ против $53,4 \pm 1,98$ лет; $p=0,72$), так и рабочего стажа ($21,6 \pm 0,87$ против $23,6 \pm 1,14$ лет; $p=0,17$). Контрольную группу составили относительно здоровые горнорабочие, длительно контактировавшие с пылью ($n=40$).

Оценку гуморального звена иммунитета проводили с помощью определения концентраций в сыворотке крови иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и IgE методом иммуноферментного анализа [10] с использованием тест систем ООО «Гранум» (г.Харьков).

Для определения сывороточных концентраций растворимых иммунных комплексов применяли метод селективной преципитации в 3,5% растворе полиэтиленгликоля 6000 [11].

Наряду с забором периферической крови у всех пациентов собирали мокроту и выполняли мазки со слизистых оболочек носа и зева для бактериологических исследований [12]. Выделение и идентификацию бактерий осуществляли в соответствии с приказом №535 МЗ СССР от 22 апреля 1985 года с модификацией количественного определения бактерий по методу секторных посевов [13] и согласно общепринятых рекомендаций [14]. Посев материала осуществляли на желточно-солевой агар.

При статистической обработке материала рассчитывали среднее значение ($\bar{X}$) и ошибку средней величины (m). Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Расчеты проводили на персональном ком-

пьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакетов прикладных программ «MedStat» и «Stadia 6.1».

Полученные результаты и их обсуждение

Результаты, представленные в таблице 1, свидетельствуют о достоверном повышении уровня IgM в сыворотке крови горнорабочих с хронической обструктивной болезнью легких по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Аналогично показателям IgM у горнорабочих с хронической обструктивной болезнью легких были существенно повышены и концентрации циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,001$). Увеличение сывороточных значений двух вышеуказанных иммунных маркера свидетельствует об активации гуморального иммунного звена иммунного ответа, развитии выраженного воспалительного процесса, а также, возможно, формировании аутоиммунных нарушений.

Таблица 1

Уровень иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных хронической обструктивной болезнью легких

Показатели	Контрольная группа (n=40)	Больные ХОБЛ (n=92)	P
IgA, г/л	1,90±0,11	1,93±0,09	0,833
IgM, г/л	0,92±0,05	2,11±0,17	<0,001
IgG, г/л	11,63±1,44	10,11±0,26	0,301
IgE, МЕ/мл	98,4±2,99	175,3±10,50	<0,001
ЦИК (ед.опт.плотности)	58,7±2,58	72,2±2,35	<0,001

Содержание IgE в сыворотке крови также было повышенным у горнорабочих с хронической обструктивной болезнью легких ($p < 0,001$), что свидетельствует об аллергизации горнорабочих, имеющих ХОБЛ. Следует отметить, что уровни иммуноглобулинов IgA и IgG у обследованных горнорабочих с патологией легочной системы достоверно не отличались от показателей контрольной группы (соответственно $p = 0,833$ и $p = 0,301$).

При проведении сравнительного анализа двух групп больных ХОБЛ в зависимости от выявления бактерий *Staphylococcus aureus* в мокроте и/или мазках со слизистых оболочек носа и зева (табл.2) было выявлено повышение уровней всех исследованных классов иммуноглобулинов – IgA ($p = 0,046$), IgM ($p = 0,004$), IgG ($p < 0,001$) и

IgE ($p=0,005$). Полученные данные свидетельствуют о реакции гуморального звена иммунитета на присутствие *Staphylococcus aureus* с активацией как системного, так и местного иммунного ответа, развитием хронического процесса и аллергической сенсибилизации организма. Подтверждением этому служат и установленные повышенные уровни циркулирующих иммунных комплексов у больных ХОБЛ с положительным тестом на *S.aureus* ($p<0,001$).

Таблица 2

Уровень иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных ХОБЛ в зависимости от определения стафилококка золотистого в мокроте и/или слизистых верхних дыхательных путях

Показатель	Больные ХОБЛ с положительным тестом на <i>S.aureus</i> (n=50)	Больные ХОБЛ с отрицательным тестом на <i>S.aureus</i> (n=42)	P
IgA, г/л	1,77±0,17	1,38±0,09	0,046
IgM, г/л	2,41±0,34	1,30±0,15	0,004
IgG, г/л	12,44±0,47	8,56±0,25	<0,001
IgE, МЕ/мл	194,6±19,4	130,4±10,6	0,005
ЦИК (ед.опт.плотности)	87,3±4,29	56,7±1,77	<0,001

Выводы

1. У горнорабочих угольных шахт с хронической обструктивной болезнью легких наблюдается увеличение сывороточных уровней IgM, IgE и циркулирующих иммунных комплексов ($p<0,001$).

2. Наличие бактерий *Staphylococcus aureus* в мокроте и/или мазках со слизистых оболочек носа и зева у больных ХОБЛ сочетается с повышением уровня иммуноглобулинов IgA ($p=0,046$), IgM ($p=0,004$), IgG ($p<0,001$), IgE ($p=0,005$), а также концентраций циркулирующих иммунных комплексов ($p<0,001$).

3. Результаты, полученные в исследовании, целесообразно использовать при назначении лечебно-профилактических мероприятий горнорабочим угольных шахт, имеющим хроническую обструктивную болезнь легких.

Литература

1. Ветров С.Ф. О состоянии профессиональной заболеваемости и мерах по ее профилактике среди работников предприятий Донецкой На-

родной Республики / С.Ф.Ветров, К.В. Андрейченко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 60-61.

2. Газизов О.М. Современные проблемы развития патологии верхнего отдела респираторного тракта у горнорабочих / О.М. Газизов // Вестник КазНМУ. – 2014. – Т.3, № 2. – С. 21-23.

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. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3 – С. 5-19.

6. Matkovic Z. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? / Z. Matkovic, M. Miravittles // Respir. Med. – 2013. – Vol. 107, № 1. – P. 10-22.

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р.Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 15-54.

8. Крючкова Е.Н. Особенности иммунного ответа при хроническом воздействии промышленных аэрозолей / Е.Н. Крючкова, Л.М. Сааркоппель, И.В. Яцына // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1058-1061.

9. Чикина, С.Ю. Некоторые аспекты терапии хронической обструктивной болезни легких / С.Ю. Чикина // Инфекционные болезни органов дыхания. – 2016. – Спецвыпуск № 4. – С. 26-30.

10. Справочник медицинские лабораторные технологии / Под ред. А.И.Карпищенко. – Санкт-Петербург: Интермедика, 2002. – Т. 2. – 600 с.

11. Способ определения циркулирующих иммунных комплексов / Шойбонов Б.Б., Баронец В.Ю., Панченко Л.Ф. [и др.] // Патогенез. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 74-79.

12. 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

13. 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.

14. Вишнякова, Л.А. Микробиологические и иммунологические методы диагностики инфекционного процесса при неспецифических заболе-

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

Резюме

Николенко О.Ю., Майлян Э.А. Изменение показателей гуморального звена иммунитета у горнорабочих угольных шахт с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от носительства *Staphylococcus aureus*.

Обследовано 92 горнорабочих угольных шахт, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Контрольную группу составили относительно здоровые горнорабочие аналогичного возраста, длительно контактировавшие с пылью (n=40). Выполненные исследования показали, что у горнорабочих угольных шахт с ХОБЛ повышены сывороточные уровни иммуноглобулинов классов М, Е и циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,001$). Положительный тест на *Staphylococcus aureus* в мокроте и/или мазках со слизистых оболочек носа и зева у больных ХОБЛ сочетается с увеличением концентраций IgA ($p = 0,046$), IgM ($p = 0,004$), IgG ($p < 0,001$), IgE ($p = 0,005$), циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,001$). Результаты, полученные в исследовании, целесообразно использовать при назначении лечебно-профилактических мероприятий горнорабочим угольных шахт, имеющим хроническую обструктивную болезнь легких.

Ключевые слова: иммуноглобулины А, М, G, Е, циркулирующие иммунные комплексы, хроническая обструктивная болезнь легких, золотистый стафилококк.

Summary

Nikolenko O.Yu., Maylyan E.A. Changes in the parameters of the humoral link of immunity in miners of coal mines with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the carriage of *Staphylococcus aureus*.

There were examined 92 miners of coal mines with COPD in this work. The control group consisted of relatively healthy miners who had been in contact with dust for a long time (n=40) of the same age. Performed studies showed that in coal mine miners with COPD, serum levels of immunoglobulins of classes M, E and circulating immune complexes were increased ($p < 0.001$). A positive test for *Staphylococcus aureus* in sputum and/or smears from the mucous membranes of the nose and throat in patients with COPD is combined with an increase in concentrations of IgA ($p = 0.046$), IgM ($p = 0.004$), IgG ($p < 0.001$), IgE ($p = 0.005$), circulating immune complexes ($p < 0.001$). Results obtained in the study should be used when prescribing therapeutic and preventive measures for miners of coal mines with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: immunoglobulins A, M, G, E, circulating immune complexes, chronic obstructive pulmonary disease, *Staphylococcus aureus*.

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

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ 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

В условиях экологически неблагоприятных регионов с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками и радионуклидами, имеет место значительное распространение хронической патологии печени, а именно хронического токсического гепатита (ХТГ), особенно у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста. Влияние экологически неблагоприятных факторов обуславливает иммунодепрессию и снижение показателей естественной антиинфекционной резистентности [1]; на этом фоне существенно возрастает частота обострений хроническими персистирующими вирусными инфекциями (ХПВИ) у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, на фоне вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) [4,13,14]. В это же время известные способы лечения больных с данной коморбидной патологией не всегда эффективны, кроме того, повторное проведение курсов лечения витаминами, противовирусными препаратами и антиоксидантами не всегда способствуют длительной ремиссии у пациентов [2]. Исходя из этого, мы считаем целесообразным оптимизировать медикаментозную терапию больных ХТГ, сочетанной с ХПВИ на фоне ВИДС [3,11,12]. Для реализации указанной цели нами была применена комбинация иммуноактивных препаратов: лаеннек и полиоксидоний (ПО) [5].

Целью работы было изучение эффективности комбинации препаратов лаеннек и полиоксидоний в комплексе лечения больных ХТГ, сочетанной с ХПВИ, на фоне ВИДС и их влияние на уровень средних молекул и циркулирующих иммунных комплексов.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 78 больных (40 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 19 до 52 лет больных ХТГ, сочетанной с ХПВИ на фоне ВИДС, которые составляли две группы, рандомизированные по полу, возрасту, тяжести и частоте. Больные основной группы (40 пациентов) получали помимо общепринятого лечения [8] комбинацию иммуноактивных препаратов лаеннек и полиоксидоний в среднетерапевтических дозах. Больные группы сопоставления (38 пациентов) получали только общепринятое лечение. До начала лечения все больные в обеих группах были в фазе очередного обострения ХПВИ с проявлением патологического процесса в печени. Клиника ХПВИ у обследованных пациентов характеризовалась синдромом инфекционного токсикоза (слабость, недомогание, головная боль, снижение или отсутствие аппетита, повышение температуры тела в пределах 37,2-37,3°C, наличие высыпаний на крыльях носа или губ, что соответствовало персистенции вируса герпеса первого типа), а также проявлению патологического процесса в печени, увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов. У 56 больных (71,8%), кроме этого, были в наличии признаки в виде проявлений герпетической инфекции, что позволяло заподозрить вирусную этиологию процесса; у 8 пациентов (10,2%) имела место клиника хронической персистирующей инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ) (гиперемия небных миндалин и слизистой оболочки мягкого неба, могли встречаться единичные бело-серые налеты в лакунах или фолликулах, а также увеличение лимфатических узлов углочелюстных, передне- и заднешейных). Уровень средних молекул (СМ) определяли методом, описанным В.В. Николайчиком и соавт. [7]. Общую концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) - методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон [9,10]. Молекулярный состав ЦИК исследовали методом дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ. При этом выделяли фракции высокомолекулярных (>19S), среднемoleкулярных (11S-19S) и маломoleкулярных (<11S) ЦИК.

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 [6].

Полученные результаты и их обсуждение

Все больные были под динамическим наблюдением. Установлено, что в основной группе отмечалась более быстрая динамика клинических показателей, что в целом характеризовалось сокращением длительности сохранения интоксикационного синдрома и ускорением ликвидации местных изменений герпетических высыпаний, воспалительных проявлений в ротоглотке, исчезновением слабости и недомогания (табл. 1).

Таблица 1

Клинические показатели у обследованных больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ на фоне ВИДС после проведенной терапии (M±m)

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

Примечание: в табл. 1 критерий p - рассчитан между показателями основной группы и группы сопоставления.

Нами было установлено, что включение комбинации иммуноактивных препаратов в комплекс лечебных мероприятий

при ХТГ, сочетанным с ХПВИ на фоне ВИДС, способствует достоверному сокращению длительности сохранения клинических симптомов заболевания. Действительно, у больных основной группы, которые получали комбинацию лаеннек и полиоксидоний в комплексе лечения, длительность сохранения общей слабости снизилась в среднем на $2,5 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$), недомогание - также на $2,5 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$), головной боли (как проявления общеинтоксикационного синдрома) - на $2,0 \pm 0,05$ дня ($p < 0,01$), снижение аппетита - на $3,0 \pm 0,1$ дня ($p < 0,01$), уменьшение умственной и физической трудоспособности на $3,2 \pm 0,1$ дня ($p < 0,01$), боли в горле, усиливающиеся при глотании на $1,8 \pm 0,03$ дня ($p < 0,01$) в сравнении с группой сопоставления.

Следовательно, использование комбинации препаратов лаеннек и полиоксидоний обеспечивает снижение длительности синдрома инфекционного токсикоза.

В основной группе больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС, которые получали комбинацию иммуноактивных препаратов, сокращалась также длительность сохранения местных воспалительных изменений в ротоглотке. Так, длительность сохранения гнойных фолликулов (при фолликулярной ангине) сокращалась на $1,7 \pm 0,04$ дня ($p < 0,05$), гнойных налетов на лакунах миндалин (при лакунарной ангине) - на $1,3 \pm 0,03$ дня ($p < 0,05$), увеличение регионарных (подчелюстных) лимфоузлов при пальпации - на $2,9 \pm 0,1$ дня ($p < 0,05$). В периоде ранней реконвалесценции астенический синдром при очередном обострении ГИ на фоне ВИДС в основной группе сохранялся на $3,3 \pm 0,05$ дня меньше, чем в группе сопоставления ($p < 0,01$), а гипертрофия миндалин - на $2,9 \pm 0,05$ дня меньше ($p < 0,05$).

При проведении лабораторного обследования было установлено, что до начала лечения у больных обеих групп отмечались однотипные изменения изученных показателей (табл. 2). Они характеризовались, прежде всего, существенным увеличением уровня СМ в сыворотке крови и увеличением концентрации ЦИК, преимущественно за счет наиболее патогенных среднемолекулярной (11S-19S) и мелкомолекулярной (<11S) фракций, в то время как абсолютное количество крупномолекулярных (>19S) иммунных комплексов у большинства пациентов сохранялось в пределах нормы или слегка превышало верхнюю границу нормы ($p > 0,05$). Как видно из таблицы 2, в основной группе пациентов, которые дополнительно получали лаеннек и ПО, на момент завершения курса лечения, нормализовался уровень

СМ в сыворотки крови ($0,62 \pm 0,05$ г/л при исходном значении $2,88 \pm 0,11$ г/л); молекулярный состав ЦИК нормализовался ($2,02 \pm 0,08$ г/л при исходном значении $3,05 \pm 0,12$ г/л), как в плане соотношения фракций, так и в отношении их абсолютного содержания. В то же время в группе сопоставления, несмотря на некоторую тенденцию к снижению среднемoleкулярных фракций ЦИК, ее содержание в сыворотке крови оставалось достоверно выше показателя нормы.

Таблица 2

Динамика СМ и ЦИК у больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ на фоне ВИДС ($M \pm m$)

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

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

Полученные данные позволяют считать, что использование в комплексной терапии больных ХТГ сочетанным с ХПВИ, на фоне ВИДС, иммуноактивных препаратов лаеннека и ПО является патогенетически обоснованным в иммунологическом плане, поскольку наряду с положительным влиянием на клинические показатели позво-

ляет обеспечить нормализацию ряда иммунологических показателей, а именно ЦИК и их молекулярный состав, а также уровень СМ.

Выводы

1. У пациентов с ХТГ, сочетанным с ХПВИ на фоне ВИДС, отмечались изменения показателей, которые характеризовали повышение уровня средних молекул в сыворотке крови и увеличение концентрации ЦИК, преимущественно за счет наиболее патогенных среднемолекулярной и низкомолекулярной фракций. Проведенное в основной группе лечение, кроме общепринятой терапии, препаратами лаеннек и полиоксидоний, оказывало положительное влияние на клинические показатели, позволило обеспечить нормализацию ряда иммунологических показателей, а также нормализовать уровень СМ, ЦИК и молекулярный состав последних.

2. В дальнейшем мы считаем целесообразным изучение эффективности комбинации иммуноактивных препаратов в лечении больных ХТГ, сочетанным с ХПВИ на фоне ВИДС, на показатели клеточного и гуморального звена иммунитета.

Литература

1. Брико Н.И. Стрептококковые инфекции в начале XXI века: состояние, проблемы и перспективы контроля: материалы II ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (29-31 марта 2010 г. Москва). – М., 2010. – 47 с.
2. Зырянов С.К. Биологические лекарственные препараты и их аналоги в современной медицине / Лекции для практикующих врачей // С.К. Зырянов. – М. - 2014. – 21 с.
3. Ивашкин В.Т. Настоящее и будущее клинической гепатологии / В.Т.Ивашкин, А.О.Буеверов // Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики): Биол. РАМН.- 2002. – т.4, №1. – С.13-15.
4. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: Гэотар-медиа. – 2011. – 283 с.
5. Минушкин О.Н. Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени / О.Н.Минушкин и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 2. – С.27-30.
6. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
7. Николайчик, В.В. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский // Лабораторное дело. - 1991. - №10. - С.13-18.
8. Фролов В.М. Патогенез и терапия тяжелых форм ангина (клинико-биохимические и иммунологические исследования) / В.М. Фролов, Ю.Л. Волянский, К.Г. Заболотный. – Харьков: Луганск: изд-во ЛГМУ, 2007. – 236 с.

9. 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.

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

11. Шарова И.Н. Герпесвирусные заболевания человека / И.Н. Шарова, Н.В. Яшина. – М., 2007. – С. 1–43.

12. Wu Y. Laennec protects murine from concanavalin A - included liver injury through inhibition of inflammatory reactions and hepatocyte apoptosis / Y. Wu, T.Yong, C. Wong // Biol. Pharm. Bull. – 2008. – Vol.31(11). – P.2040–2044.

13. Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus primary infection / S.M. Aalto, K. Linnavuori, H. Peltola et al. // J. Med. Virol. – 1998. – Vol. 56. – P. 186 –191.

14. Seroconversion to human herpesvirus 6 following liver transplantation is a marker of cytomegalovirus disease / D.H. Dockrell, J. Prada, M.F. Jones et al. // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176. – P. 1135–1140.

15. Epstein–Barr virus hepatitis / D.P. Kofteridis, M. Koulentaki, A. Valachis et al. // Eur. J. Inter. Med. – 2011. – Vol. 22. – P. 73–76.

Резюме

Перфильева М.Ю., Сопкая Я.А. Динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническими персистирующими вирусными инфекциями на фоне вторичного иммунодефицитного состояния.

Включение в лечение больных хроническими гепатитами, сочетанными с хронической персистирующей вирусной инфекцией на фоне вторичного иммунодефицитного состояния комбинации лаеннека и полиоксидония является патогенетически обоснованным, поскольку наряду с положительным влиянием на клинические показатели позволяет обеспечить нормализацию ряда иммунологических показателей, а также нормализацию уровня средних молекул, циркулирующих иммунных комплексов и молекулярного состава последних.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хроническая персистирующая вирусная инфекция, вторичное иммунодефицитное состояние, средние молекулы, циркулирующие иммунные комплексы.

Summary

Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A. Dynamics of the level of circulating immune complexes in patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic persistent viral infections against the background of a secondary immunodeficiency state.

The inclusion of a combination of laennec and polyoxidonium in the treatment of patients with chronic hepatitis combined with chronic persistent viral infection against the background of a secondary immunodeficiency state is pathogenetically justified, since, along with a positive effect on clinical parameters, it allows normalization of a number of immunological parameters, as well as normalization of the level of medium molecules circulating immune complexes and molecular composition of the latter.

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic persistent viral infection, secondary immunodeficiency state, medium molecules, circulating immune complexes.

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

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОБЛЕМЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРВИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Х. Азаб, А.В. Торба, С.А. Азаб

ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Диагностический процесс при подозрении опухоли мягких тканей или кости - это междисциплинарная, многоэтапная процедура, включающая клиническую картину и анамнез, рентгенологическое исследование и морфологическое исследование цитологического или гистологического материала. Для практикующего патологоанатома диагностика новообразований мягких тканей и костей часто представляет собой проблему. Опухоли мягких тканей и костей представляют собой гетерогенные и многочисленные группы различных опухолевых образований. Подавляющее большинство новообразований мягких тканей и костей являются доброкачественными, но саркома встречается с частотой 4,7 на 100 000, что составляет лишь 1% всех злокачественных новообразований человека [1]. Трудности при микроскопических исследованиях возникают как из-за морфологического перекрытия различий между доброкачественными и злокачественными опухолями, так и из-за внутриопухолевой морфологической неоднородности.

Хотя открытая биопсия считается золотым стандартом диагностики, режущие иглы (БРИ) в настоящее время часто являются первым выбором для морфологического исследования мезенхимальных новообразований. Преимущества биопсии режущей иглой (БРИ) - это сохранение структуры ткани, и применение дополнительных методов, таких как иммуногистохимия и генетический анализ. Цитология тонкоигольной аспирации (ТАБ) используется во многих центрах в качестве метода диагностики рецидивов заболевания или метастазов, но играет лишь незначительную роль в процессе диагностики первичных новообразований мягких тканей и костей. Тем не менее, в скандинавских странах существуют сильные традиции цитологии ТАБ, и в Университетской больни-

це в Лунде, Швеция, цитология опухолей мягких тканей и костей была частью процедуры первичной диагностики мезенхимальных новообразований в течение почти 50 лет. Несмотря на получение меньшего количества материала, чем при использовании БРИ, цитология ТАБ имеет ряд преимуществ. Процедура обычно хорошо переносится без местной анестезии, и материал легко получить из разных областей поражения. Кроме того, это быстрый и дешевый метод, позволяющий проводить оценку на месте с последующими направленными дополнительными исследованиями (например, материала для флуоресцентного гибридного анализа [FISH] при подозрении саркомы Юинга). Трудности использования цитологии ТАБ в качестве основного диагностического инструмента для скелетно-мышечных поражений возникают в основном из-за неоднородности образований. Ограниченный опыт цитопатологии мягких тканей и костей во многих центрах, а также отсутствие стандартизированной и унифицированной системы анализа и трактовки цитологии по ТАБ мягких тканей и поражений костей являются дополнительными ограничениями.

С 1980-х годов, начиная с Akerman et al., [2] в ряде исследований рассматривалось значение цитологии ТАБ по сравнению с БРИ или другими подходами к морфологическому исследованию патологии мягких тканей и костей. Однако до сих пор существует лишь несколько исследований с числом случаев, превышающим 100, сосредоточенных на первичных мезенхимальных поражениях мягких тканей и костей [3 - 7]. В последнее десятилетие была опубликована и утверждена стандартизированная номенклатура и система анализа цитологии ТАБ для щитовидной, поджелудочной и слюнных желез [8, 9, 10], что обеспечивает единообразную диагностическую терминологию и руководство для надлежащего клинического ведения.

Цель настоящего исследования, во-первых, состояла в том, чтобы сравнить диагностическую ценность ТАБ и БРИ при первичных поражениях мягких тканей и костей у 38 больных. Во-вторых, мы предложили для обсуждения систему классификации для заключений по цитопатологии мягких тканей и костей в повседневной диагностической практике.

Материалы и методы исследования

В это ретроспективное исследование было включено 38 пациентов за период с 2015 по 2021 год в Луганском республиканском

клиническом онкологическом диспансере. В исследование были отобраны только те больные, которые (1) были направлены на биопсию ткани из отделения ортопедической хирургии из-за подозрения на опухоль мягких тканей или кости и (2) у которых были как ТАБ, так и хотя бы один гистологический образец (БРИ, открытая биопсия, хирургическая резекция), доступных для анализа. ТАБ и БРИ пальпируемых опухолевых масс как в мягких тканях, так и в кости были выполнены под контролем УЗИ, иногда с оценкой полученного материала на месте цитопатологом. Исследование включало только первичные мезенхимальные поражения.

Из 38 включенных пациентов 17 (45%) были женщинами и 21 (55%) мужчинами. Хирургические образцы (образцы открытой биопсии или резекции после хирургического лечения) были доступны в 15 (42%) случаях, ТАБ и хирургический образец - в 14 (39%) случаях, а ТАБ и БРИ - в 7 (19%). случаи. Хирургический образец, когда он был доступен, считался золотым стандартом диагностики; в 27 случаях без такого материала диагноз по ТАБ в сочетании с клиническим наблюдением использовался для определения злокачественного потенциала поражения (использовался только для анализа чувствительности / специфичности).

Подробный обзор клинико-патологических данных представлен в таблице 1.

Цитологические образцы. Тонкоигольная аспирация выполнялась иглами калибра 22 – 24 G и одноразовыми шприцами объемом 10 мл. В каждом случае было выполнено от двух до шести проколов. Цитологические мазки либо сушили на воздухе и окрашивали May-Grünwald Giemsa (Giemsa), либо фиксировали 96% этанолом и окрашивали гематоксилин-эозином (ГЭ).

Гистологические образцы. На каждое поражение выполняли от трех до шести БРИ. БРИ, открытые биопсии и образцы резекции фиксировали в 4% забуференном формальдегиде в течение 12-24 часов, а затем образцы тканей заливали парафином. После срезов проводили окрашивание ГЭ и иммуногистохимическое окрашивание в соответствии с обычными протоколами. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось на 20 (53%) образцах БРИ и 13 (36%) хирургических образцах.

Кластеризация случаев для анализа чувствительности / специфичности. Для анализа чувствительности и специфичности каждый ди-

агноз по ТАБ / БРИ и хирургическому материалу был отнесен к одной из следующих диагностических групп: (1) недостаточный материал, (2) неубедительный, (3) доброкачественный и (4) злокачественный / предполагаемый злокачественный. Злокачественный диагноз считался положительным результатом теста, доброкачественный диагноз считался отрицательным результатом теста. Недостаток материала означает, что невозможно получить диагностический материал или что технические проблемы или артефакты делают невозможным надлежащий анализ. Неубедительный результат ТАБ или БРИ означал, что нельзя было определить, было ли поражение доброкачественным или (подозреваемым) злокачественным. Случаи с неубедительным диагнозом рассматривались как ложный диагноз при анализе чувствительности / специфичности. Случаи с недостаточным количеством материала, а также случаи, когда злокачественный потенциал поражения оставался неясным даже после анализа хирургического материала (два случая), были исключены из анализа чувствительности / специфичности.

Таблица 1

Клинико-патологические данные изученных больных

Клинические и патологические данные	Количество (% от общего числа)
Всего больных	38 (100)
- женщин	17 (45)
- мужчин	21 (55)
Мягкотканые опухоли	
всего	33 (88)
доброкачественные	22 (58)
злокачественные	11 (30)
Невыясненного злокачественного потенциала	1
Костные опухоли	
Всего	5 (12)
доброкачественные	2 (4)
злокачественные	3 (8)
Проксимальные отделы конечностей	21 (55)
Дистальные отделы конечностей	9 (24)
Забрюшинные	1

Для расчетов диагностической точности были включены все анализы ТАБ и БРИ с достаточным материалом и последующим

хирургическим наблюдением (ТАБ $n = 35$, БРИ $n = 32$). Два случая с неизвестным потенциалом злокачественного новообразования даже после анализа образцов резекции были исключены. Диагноз считался точным, когда он совпадал с окончательным диагнозом. Например, диагноз липомы с помощью ТАБ и диагноз ангиолипомы с помощью резекционного образца были расценены как несовместимые. Статистическая оценка включала частотный анализ, который впоследствии использовался для расчетов чувствительности, специфичности и точности. Анализы проводились с помощью SPSS версии 25 (IBM).

Полученные результаты и их обсуждение

Время наблюдения варьировалось в зависимости от типа поражения и возможных осложнений после лечения. В целом за пациентами с доброкачественными новообразованиями активно не наблюдали, но им предписывали обращаться в больницу в случае повторных проблем. Срок наблюдения варьировался от 0 до 171 месяца (в среднем 57 месяцев). Стратифицированный для доброкачественных и злокачественных состояний, время наблюдения варьировалось от 0 до 156 месяцев (в среднем 45 месяцев) для доброкачественных и от 1 до 171 месяца (в среднем 62 месяца) для злокачественных образований.

К концу периода наблюдения в общей сложности 17 пациентов умерли. Из этих пациентов у 4 были доброкачественные поражения мягких тканей или костей; смерть 10 из этих пациентов была вызвана другими злокачественными новообразованиями, а в семи случаях информация о причине смерти отсутствовала. Ни одна из смертей в остальных случаях не была связана с исследованными мягкими тканями или состоянием костей. В группе пациентов со злокачественными опухолями мягких тканей или костей к концу периода наблюдения 11 умерли, что в основном связано с исследуемым заболеванием. Информация о причине смерти в этой группе не была доступна для 2 пациентов, и 1 пациент умер от других причин, кроме исследованной опухоли мягких тканей или кости, включая другое злокачественное новообразование в одном случае.

В 2 случаях даже после исследования образца резекции было неясно, был ли окончательный диагноз доброкачественным или злокачественным. Одним из таких случаев был пациент 86 лет с образованием в бедре 7 см. На материале ТАБ подозревалась миксофибро-

саркома низкой степени злокачественности, в то время как на материале БРИ дифференциальные диагнозы включали миксофибросаркому низкой степени злокачественности и миксоидную липосаркому. Случай оставался неясным после резекции с миксофибросаркомой низкой степени злокачественности, миксовоспалительной фибробластной саркомой и миксомой в качестве возможных диагнозов. Пациент умер через 4 года после оперативного лечения без признаков рецидива. Другой случай - 64-летний мужчина с массой мягких тканей стопы 3 см. Анализ ТАБ выявил новообразование веретенообразных клеток с неизвестным злокачественным потенциалом, а на БРИ подозревали гемангиому. Образец резекции показал новообразование миксоидных веретенообразных клеток только с дискретной атипией и неизвестным злокачественным потенциалом. Через шесть лет после резекции пациент был жив без признаков рецидива и метастазов.

Диагностическая ценность цитопатологии ТАБ по сравнению с биопсией стержневой иглой (РБИ) - анализ чувствительности / специфичности и точности. Классы диагностических результатов анализа ТАБ и РБИ показали различное распределение. Недостаточный материал ТАБ был получен в 31/828 (4%) пробах и РБИ в 27/506 (5%) проб. Напротив, количество неубедительных результатов было (как абсолютно, так и относительно) выше в ТАБ по сравнению с образцами РБИ (67/828 [8%] против 14/506 [3%] случаев). Анализ ТАБ привел к 15 ложноположительным (ЛП 2%) и 12 ложноотрицательным (ЛО 1%) диагнозам, тогда как БРИ дал шесть ЛП и шесть ЛО (1% и 1%, соответственно). Диагностические ошибки в материалах ТАБ и РБИ привели к ложным диагнозам до лечения в семи из ЛП и в девяти анализах ЛО. Все результаты ЛП и ЛН суммированы в таблице 2. Большинство этих результатов было получено для двух групп опухолей.

Первая группа включала липоматозные опухоли с дифференциальным диагнозом между липомой и атипичной липоматозной опухолью (АЛТ), на которые приходилось 2 случая ЛН и 3 случая ЛП. Вторая группа включала веретено-клеточные опухоли с отсутствием атипии или атипией низкой степени, на долю которых приходилось 6 случаев ЛН и 7 случаев ЛП. Следует отметить, что результаты ТАБ и БРИ, не позволяющие дифференцировать доброкачественные и злокачественные состояния по ЛП и ЛН, не привели к окончательному диагнозу.

Чувствительность и специфичность диагностики ТАБ и БРИ

	Чувствительность	Специфичность
Всего		
ТАБ (n = 27)	87	89
БРИ (n = 33)	94	95
Мягкие ткани		
ТАБ (n = 12)	87	90
БРИ (n = 14)	96	95
Поражения костей		
ТАБ (n = 11)	85	83
БРИ (n = 15)	86	91

Предложения по систематизации тканевой цитопатологии по данным ТАБ и БРИ. Мы считаем, что для систематизации цито-гистологических заключений следует учитывать 7 возможных категорий, а именно:

1. Заключение не имеет диагностического значения,
2. Неопластическая природа поражения исключается,
3. Атипия неопределенного значения.
4. Доброкачественное новообразование
5. Неопластический процесс неопределенной злокачественности
6. Подозрение злокачественного поражения
7. Определенно злокачественное новообразование

В текущем исследовании риск злокачественных новообразований I категории составил 42% (n = 15). БРИ были выполнены во всех случаях, кроме двух. Еще 2 образца БРИ также показали недостаточный материал.

В категории 2 не отмечен риск ЛО диагноза злокачественных новообразований. Тем не менее, окончательными диагнозами в этой категории оказались не только неопухолевые состояния, но и доброкачественные опухоли: гемангиома (1 случай), десмоидный фиброматоз (1) и одна липома.

В 3-ю категорию вошли 5 случаев, из которых 2 оказались злокачественными. Эти злокачественные состояния включали саркому из веретеновидных клеток высокой степени злокачественности, не указанные иначе и одну фибромиксоидную саркому низкой

степени злокачественности. Доброкачественные состояния включали с неспецифические реактивные изменения, десмоидный фиброматоз и одну гемангиому.

Категория 4 включала 9 случаев, из которых 8 (97%) были правильно диагностированы как доброкачественные. Риск ЛП диагноза злокачественного новообразования не превысил 3%. В четырех ЛО случаях правильный диагноз был установлен до лечения на материале из БРИ или открытых биопсий

7 пациентов были отнесены к промежуточной категории 5. Цитологические образцы ТАБ в этой категории в основном показали поражения веретенообразных клеток с отсутствием атипии или атипией низкой степени. 2 случая были с диагнозами веретено-клеточных новообразований с неизвестным злокачественным потенциалом. Цитологически также были выявлены миксоидные опухоли из веретенообразных клеток с неизвестным злокачественным потенциалом, липоматозные опухоли, а также подозреваемые опухоли сосудов или оболочек нервов с неизвестным злокачественным потенциалом.

В категорию 6 вошли случаи с высоким риском злокачественного новообразования: подозрение на веретено-клеточную или миксоидную саркому и плеоморфную саркому.

ТАБ и БРИ стали популярными диагностическими инструментами в процессе диагностики поражений мягких тканей и костей, поскольку они могут выполняться в амбулаторных условиях и практически не имеют побочных реакций. Открытая биопсия обычно дает достаточно ткани для гистопатологического исследования, а также для дополнительных исследований. Сообщаемая диагностическая точность открытой биопсии составляет около 88% -100% [11 – 13]. Однако открытая биопсия требует общей анестезии и существует риск интраоперационных и послеоперационных осложнений. В целом, частота осложнений открытой биопсии составляет 12-17% [14].

Наши результаты показали общую чувствительность и специфичность ТАБ 87% и 89% соответственно. Что касается общих параметров, таких как результаты тестов на злокачественные и доброкачественные, предыдущие исследования показали широкий диапазон (65% -100%) правильных зеплюсений по ТАБ [15]. Следует учитывать, что совокупность случаев во многих исследованиях была довольно неоднородной: первичные поражения мягких тканей / костей наряду с метастатическими карциномами, меланома-

ми и гематопоезическими злокачественными новообразованиями. [13 – 19]. Лишь несколько исследований были в основном сосредоточены на первичных поражениях мягких тканей / костей [6, 7].

Сопоставимая проблема касается точности анализов, определяемых здесь как определение правильной сущности взятого в пробу поражения. Мы обнаружили, что 88% всех диагнозов FNA, показывающих конкретный гистологический диагноз, были правильными, что составляет 55% всех анализов ТАБ с последующим хирургическим вмешательством. Предыдущие исследования показали широкий диапазон точности от 33% до 93% [6, 7, 13, 20, 21]. Причины такого широкого диапазона могут быть сопоставимы с причинами, рассмотренными выше в контексте анализа чувствительности / специфичности. Кроме того, не всегда было ясно, основывались ли результаты предыдущих исследований диагностической точности анализов ТАБ только на случаях, когда был сообщен конкретный диагноз, или на общем количестве проанализированных случаев ТАБ.

В нескольких исследованиях сравнивались ТАБ и РБИ при патологии мягких тканей и костей. Большинство исследований показали, что РБИ немного превосходит ТАБ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований, с правильными результатами в 80-93% [3, 7, 13, 29, 30]. Эту же тенденцию можно обнаружить и при анализе точности, которая, по литературным данным, составляет от 45% до 86% [13, 29]. Если рассматривать оба метода отбора проб как одну диагностическую процедуру, то чувствительность и специфичность возрастут до 95% и 95% соответственно. Это показывает, что ТАБ и БРИ могут дополнять друг друга и что комбинированный отбор образцов ТАБ и БРИ может быть эффективным способом оценки злокачественного потенциала поражения костей и мягких тканей [30, 31].

Ограниченная роль цитологии ТАБ в диагностике первичных опухолей зависит в основном от редкости новообразований и отсутствия опыта цитологической диагностики таких поражений. Стандартизированная номенклатура цитологии и система отчетности, например, для цитопатологии щитовидной железы или слюнных желез, еще не существует для опухолей костей и мягких тканей.

Все результаты (анализ чувствительности / специфичности, анализ точности, система отчетности по предложениям) в настоя-

щем исследовании были основаны не только на цито- / гистоморфологической картине, но также на клинических условиях и, если они были доступны, радиологическими данными. Авторы осознают, что результаты текущего исследования основаны на материалах, полученных из специализированного центра саркомы, и дают слегка предвзятое представление о цитопатологии мягких тканей. Необходимо продолжить работу по разработке и тестированию новой надежной и универсальной системы отчетности.

Выводы

1. Цитология ТАБ является подходящим инструментом для определения злокачественного потенциала взятой пробы мягких тканей / поражения кости, но уступает БРИ в определении точного диагноза.

2. Стандартизированная система отчетности может улучшить клиническое ведение пациентов с опухолями мягких тканей, исследуемых в первую очередь цитологическим методом FNA.

Литература

1. Gatta G., van der Zwan J.M., Casali P.G., Siesling S., Dei Tos A.P., Kunkler I. *et al.* Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493–2511.

2. Akerman M., Rydholm A., Persson B.M. Aspiration cytology of soft-tissue tumors. The 10-year experience at an orthopedic oncology center. *Acta Orthop Scand*. 1985;56(5):407–412.

3. Bennert K.W., Abdul-Karim F.W. Fine needle aspiration cytology vs. needle core biopsy of soft tissue tumors. A comparison. *Acta Cytol*. 1994;38(3):381–384.

4. Layfield L.J., Anders K.H., Glasgow B.J., Mirra J.M. Fine-needle aspiration of primary soft-tissue lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110(5):420–424.

5. Kilpatrick S.E., Cappellari J.O., Bos G.D., Gold S.H., Ward W.G. Is fine-needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma? Experience with 140 patients. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(1):59–68.

6. Nagira K., Yamamoto T., Akisue T., Marui T., Hitora T., Nakatani T. *et al.* Reliability of fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of soft-tissue lesions. *Diagn Cytopathol*. 2002;27(6):354–361.

7. Layfield L.J., Schmidt R.L., Sangle N., Crim J.R. Diagnostic accuracy and clinical utility of biopsy in musculoskeletal lesions: a comparison of fine-needle aspiration, core, and open biopsy techniques. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(6):476–486.

8. Ali S.Z., Cibas E.S., eds. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. New York, NY: Springer; 2018.

9. Pitman M.B., Layfield L.J. *The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreatobiliary Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. New York, NY: Springer; 2015
10. Faquin W.C., Rossi E.D., Batoch Z., Barkan G.A., Foschini M., Kurtycz D.F., eds. In: *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology*. New York, NY: Springer; 2018.
11. Skrzynski M.C., Biermann J.S., Montag A., Simon M.A. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(5):644–649.
12. Clayner M. Open incisional biopsy is a safe and accurate technique for soft tissue tumours. *ANZ J Surg*. 2010;80(11):786–788.
13. Kasraeian S., Allison D.C., Ahlmann E.R., Fedenko A.N., Menendez L.R. A comparison of fine-needle aspiration, core biopsy, and surgical biopsy in the diagnosis of extremity soft tissue masses. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(11):2992–3002.
14. Strauss D.C., Qureshi Y.A., Hayes A.J., Thway K., Fisher C., Thomas J.M. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol*. 2010;102(5):523–529.
15. de Lima P.M.A., Oliveira M.P., da Silva H.J., de Mello R.J.V. The role of cytology in the diagnosis of musculoskeletal neoplasms: systematic review. *Acta Ortop Bras*. 2012;20(1):48–52.
16. Wakely PE, Kneisl JS. Soft tissue aspiration cytopathology. *Cancer*. 2000;90(5):292–298.
17. Khalbuss W.E., Teot L.A., Monaco S.E. Diagnostic accuracy and limitations of fine-needle aspiration cytology of bone and soft tissue lesions. *Cancer Cytopathol*. 2010;118(1):24–32.
18. Bhowmik A., Mallick Sinha M.G., Barman D.C. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of skin and superficial soft tissue lesions: a study of 510 cases. *Turkish J Pathol*. 2015;2:200–205.
19. Díaz del Arco C., Ortega Medina L., Fernández Aceñero M.J. The role of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue nodules: experience in a tertiary center. *Rev Española Patol*. 2019;52(3):147–153.
20. Kilpatrick S.E., Ward W.G., Chauvenet A.R., Pettenati M.J. The role of fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of pediatric bone and soft tissue tumors: an institutional experience. *Mod Pathol*. 1998;11(10):923–928.
21. Liu K., Layfield L.J., Coogan A.C., Ballo M.S., Bentz J.S., Dodge R.K. Diagnostic accuracy in fine-needle aspiration of soft tissue and bone lesions. Influence of clinical history and experience. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(5):632–640.
22. Kljaniienko J., Caillaud J.M., Lagacé R. Fine-needle aspiration of primary and recurrent benign fibrous histiocytoma: classic, aneurysmal, and myxoid variants. *Diagn Cytopathol*. 2004;31(6):387–391.

23. Domanski H.A., Åkerman M., Engellau J., Gustafson P., Mertens F., Rydholm A. Fine-needle aspiration of neurilemoma (schwannoma). A clinicocytopathologic study of 116 patients. *Diagn Cytopathol.* 2006;34(6):403–412.
24. Domanski H.A., Mertens F., Panagopoulos I., Åkerman M. Low-grade fibromyxoid sarcoma is difficult to diagnose by fine needle aspiration cytology: a cytomorphological study of eight cases. *Cytopathology.* 2009;20(5):304–314.
25. Olson M.T., Ali S.Z. Myxofibrosarcoma: cytomorphologic findings and differential diagnosis on fine needle aspiration. *Acta Cytol.* 2012;56(1):15–24.
26. Åkerman M., Rydholm A. Aspiration cytology of lipomatous tumors: a 10-year experience at an orthopedic oncology center. *Diagn Cytopathol.* 1987;3(4):295–301.
27. Kapila K., Ghosal N., Gill S.S., Verma K. Cytomorphology of lipomatous tumors of soft tissue. *Acta Cytol.* 2003;47(4):555–562.
28. Einarsdóttir H., Skoog L., Söderlund V., Bauer H.C.F. Accuracy of cytology for diagnosis of lipomatous tumors: comparison with magnetic resonance and computed tomography findings in 175 cases. *Acta radiol.* 2004;45(8):840–846.
29. Yang Y.J., Damron T.A. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(7):759–764.
30. Kaur I., Handa U., Kundu R., Garg S., Mohan H. Role of fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in diagnosing musculoskeletal neoplasms. *J Cytol.* 2016;33(1):7.
31. Domanski H.A., Åkerman M., Carlén B., Engellau J., Gustafson P., Jonsson K. et al. Core-needle biopsy performed by the cytopathologist. A technique to complement fine-needle aspirations of soft tissue and bone lesions. *Cancer.* 2005;105(4):229–239.
32. Walther C., Domanski H.A., von Steyern F.V., Mandahl N., Mertens F. Chromosome banding analysis of cells from fine-needle aspiration biopsy samples from soft tissue and bone tumors: is it clinically meaningful? *Cancer Genet.* 2011;204(4):203–206.
33. WHO Classification of Tumors Editorial Board . Soft Tissue and Bone Tumors. WHO Classification of Tumors (5th ed.). Lyon: IARC Library Cataloguing in Publication Data;2020.

Резюме

Азаб Х., Торба А.В., Азаб С.А. Сравнительная цитологическая и гистологическая оценка первичных поражений костей и мягких тканей.

Целью исследования была оценка диагностического значения цитологии тонкоигольной аспирации (ТАБ) и биопсии стержневой иглой (БРИ) при первичных поражениях мягких тканей и костей, а также проверка возможной системы представления результатов пункционных биопсий. Это ретроспективное исследование охватывало 38 первичных поражений мягких тканей и костей, проанализированных с помощью ТАБ, БРИ и / или хирургических образцов

для проведения анализа чувствительности / специфичности, а также точности. При злокачественном диагнозе, определенном как положительный результат теста, анализ ТАБ и БРИ показал чувствительность 87% и 94% соответственно и специфичность 89% и 95% соответственно. Заключения по ТАБ и БРИ идентифицировали правильную гистопатологическую сущность исследуемого поражения в 55% и 66% соответственно. Риск злокачественного новообразования мог быть неопределенным в 42%, неопухолевым в 0%, атипией неизвестной злокачественности - 46%, доброкачественным новообразованием - 3%, новообразованием неизвестного злокачественного потенциала - 27%, подозрительным на злокачественное новообразование 72% и злокачественным 97%. Вывод. Цитология ТАБ является подходящим инструментом для определения злокачественного потенциала взятой пробы мягких тканей / поражения кости, но уступает БРИ в определении точного диагноза. Стандартизированная система отчетности может улучшить клиническое ведение пациентов с опухолями мягких тканей, исследуемых в первую очередь цитологическим методом FNA.

Ключевые слова: биопсия, новообразования костей, классификация, стержневая игла, тонкая игла, саркома, новообразования мягких тканей.

Summary

Azab H., Torba A.V., Azab S.A. *Comparative cytological and histological assessment of primary lesions of bones and soft tissues.*

The aim of the study was to evaluate the diagnostic utility of fine needle aspiration (FNA) cytology and core needle biopsies (CNBs) in a series of primary soft tissue and bone lesions and to test a possible system for reporting results of FNA cytology of soft tissue lesion. This retrospective study encompassed 828 primary soft tissue and bone lesions, analysed with FNA, CNB and/or surgical specimen in order to perform sensitivity/specificity as well as accuracy analyses. The series was then used to test a system for reporting soft tissue cytopathology with six categories and the risk of malignancy in each category was calculated. With a malignant diagnosis defined as positive test result, FNA and CNB analysis showed sensitivity of 87% and 94%, respectively, and specificity of 89% and 95%, respectively. FNA and CNB analyses identified the correct histopathological entity of the examined lesion in 55% and 66%, respectively. The risk of malignancy within the tested categories was non-diagnostic 42%, non-neoplastic 0%, atypia of unknown significance 46%, neoplasm benign 3%, neoplasm of unknown malignant potential 27%, suspicious for malignancy 72% and malignant 97%. Conclusion. FNA cytology is a suitable tool to determine the malignant potential of a sampled soft tissue/bone lesion but is inferior to CNB in defining the correct entity. A standardised reporting system might improve the clinical management of patients with soft tissue tumours examined primarily by FNA cytology.

Key words: biopsy, bone neoplasms, classification, core needle, fine needle, sarcoma, soft tissue neoplasms.

Рецензент: к.мед.н., доцент Ю.Г. Перцова

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В. Бибик

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

На сегодняшний день специалисты различных специальностей в медицине сталкиваются с необходимостью медикаментозного лечения пациентов с острым и хроническим болевым синдромом. Наиболее часто вопрос адекватного обезболивания возникает не только в стоматологической практике, но и в анестезиологической, хирургической, неврологической, ревматологической, онкологической, травматологической, комбустиологической, акушерской и т.д. [1, 2].

Безусловно, многое зависит от значительной индивидуальной variability боли, определяющей полем, возрастом пациентов, а также генетическими особенностями. По данным И.И. Виноградовой и Ф.А. Алыбаева, психоэмоциональный компонент, возникающий от боязни ожидания боли, заставляет пациента обострить свое восприятие, что и вызывает трансформацию тактильных раздражений в болевые. Так, психологическая несостоятельность перетерпеть боль, являющаяся следствием страха, заставляет отказаться от обращения к врачу-стоматологу весьма внушительный процент населения во всем мире [1, 3]. Боль способна провоцировать появление чувства беспокойства, бессонницу, развитие депрессивных состояний. Боль сказывается практически на всех процессах жизнедеятельности организма.

Весьма широкая распространенность в клинической практике болевого синдрома связана с неспецифичностью патогенетических механизмов формирования и его проявлений. Все это требует применения различных подходов при осуществлении фармакотерапии пациентов с заболеваниями, проявляющихся болевым синдромом [4]. Лидером по интенсивности болевых ощущений является неврит тройничного нерва. Воспалительные и воспалительно-деструктивные заболевания пародонта в острой фазе, а также

хирургические вмешательства в пародонтологии, разнообразные травматические поражения и эрозивно-язвенные проявления в стоматологической практике в преобладающем числе случаев являются причиной развития болевого синдрома [5].

В лекции Н.А. Осиповой и В.В. Петрова по патогенетическим механизмам формирования выделяют два основных типа боли: ноцицептивную и нейропатическую [6]. Первая из них вызвана активацией болевых рецепторов при нарушении целостности тканей. В зависимости от локализации повреждения ноцицептивная боль может классифицироваться на соматическую и висцеральную.

Согласно психофизиологическим исследованиям боли у человека, выделяют первичную, хорошо локализуемую, протопатическую боль и вторичную, диффузную, эпикритическую боль, имеющую четкие негативные эмоциональные и вегетативные проявления [7, 8].

Анализируя продолжительность боли у пациентов с различными нозологиями, принято выделять острую и хроническую боль. Острая, зачастую, носит ноцицептивный характер. Связана она с процессом активации болевых рецепторов и сопряжена с показателем длительности действия повреждающих факторов. Исчезновение ноцицептивной боли наступает при устранении повреждения тканей (ликвидация воспаления, регенерация тканей после повреждения и т.д.) [9, 10].

Хроническая боль диагностируется в случае ее продолжительности сверх 3 месяцев. По данным научных исследований, распространенность хронических болевых синдромов среди взрослого населения колеблется в широком диапазоне от 13,8 до 56,78 %. Несмотря на высокий уровень развития медицины и фармации в современном мире, масштабы распространенности болевого синдрома умеренной и высокой степени интенсивности не снизились. Наоборот, сейчас можно заметить тенденции значительного ее роста, особенно это касается болевого синдрома, носящего хронический характер, резко снижающего качество жизни пациентов [11].

Среди хронических болевых синдромов лидирующий процент (до 90 % по встречаемости) приходится на головные (мигренозные) и лицевые боли [12, 13, 14]. Этот факт объясняется наличием важнейших сенсорных образований, расположенных в непосредственной близости друг к другу в области головы и шеи, а также индивидуальными особенностями строения лицевого черепа (придаточных пазух носа, костных каналов, зачастую уз-

ких и длинных, содержащих чувствительные черепные нервы, вегетативные ганглии и т.д.). Кроме того, высокий процент среди хронических болевых синдромов занимают боли скелетно-мышечного происхождения, в том числе и синдром Титце, боли в спине и суставах. Для таких патологических состояний свойственно сохранение болевого компонента даже после устранения поврежденных тканей [15, 16].

Статистические данные говорят о том, что до 75% пациентов, имеющих жалобы на хронический болевой синдром, предпочитают не обращаться к врачу [17]. Важно отметить, что ежегодно выписывается около 500 миллионов рецептов на НПВС, а без рецепта реализуется около 26 миллиардов в год [18, 19, 20].

Фармакотерапевтические подходы к лечению нозологических форм, сопровождающихся болевым синдромом, во многом зависят от характера, интенсивности боли. Так, для устранения раковой боли высокой интенсивности используют опиоидные анальгетики третьей ступени «лестницы обезболивания» ВОЗ (бупренорфин, фентанил, морфин, омнопон и др.). При ноцицептивной боли наиболее востребованными являются ненаркотические анальгетики, в том числе НПВС. Их существенным преимуществом являются способность не подавлять активность нейронов дыхательного центра в структурах ствола головного мозга. Кроме этого, они не влияют на кашлевой и рвотный центры, и, что немаловажно, не способствуют возникновению эйфории и не вызывают физическую и психическую лекарственную зависимость, а также не обладают снотворным эффектом [21, 22]. Имеются неутешительные прогнозы в общемировых масштабах, согласно которым количество людей в популяции, которым будет необходима НПВС-терапия, в обозримом будущем увеличится в связи со старением населения и ростом онкологической патологии, частотой распространения поражений опорно-двигательного аппарата [23, 24].

Для фармакокоррекции невропатической боли средствами первого ряда служат отдельные психотропные средства, противосудорожные, опиоидные анальгетики и местные анестетики [25, 26]. Среди анальгетиков особое место занимает нефопам. Являясь ингибитором моноаминов центрального действия, как анальгетик смешанного действия трамадол, нефопам отличается от него отсутствием морфиноподобного эффекта и угнетающим воздействием на центральную нервную систему [27]. В работах А.Д.

Каприна и Г.Р. Абузарова, а также О.И. Усиенко описывается потребность пациентов РФ в разрешенных для использования сильнодействующих анальгетиках, ведь на сегодняшний день обеспечение данной группой препаратов находится на уровне менее 20 % [28]. Этот факт констатирует отсутствие, в некоторых случаях, возможности оказания пациентам необходимой помощи и исключает возможность персонализированной анальгезии для больных многочисленными и полиэтиологическими хроническими заболеваниями.

Одной из наиболее часто назначаемых в последние десятилетия в клинической практике групп лекарственных препаратов для лечения пациентов с болевым синдромом являются ненаркотические анальгетики, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты [29]. Так, по итогам 2013 года на аптечном рынке безрецептурных лекарственных препаратов по объему продаж группа N02 «Анальгетики» занимала второе место, а M01 «Противовоспалительные и противоревматические препараты» - десятое [30].

Общеизвестным механизмом действия НПВС является угнетение активности различных изоформ ЦОГ. Это приводит к уменьшению синтеза простагландинов, простаглицина и тромбксана. Кроме того, фармакодинамические эффекты НПВС связаны с подавлением чрезмерной выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α) и торможением образования токсичных кислородных радикалов. Следует отметить способность некоторых НПВС ингибировать фосфодиэстеразу IV и, соответственно, угнетать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих ключевую роль в патогенезе воспалительной реакции. Кроме того, эта группа лекарственных средств способна угнетать окисление α_1 -антитрипсина под влиянием нейтрофильных ферментов, предотвращая, таким образом, разрушение эластических волокон в соединительной ткани [1, 7, 10, 12, 14].

В настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает практикующему врачу более 70 НПВС разнообразной химической структуры [16, 18]. Однако, основным камнем преткновения в лечении пациентов с болевым синдромом является их весьма низкий профиль безопасности [21].

Занимая второе место в мире по объему продаж после антибиотиков, НПВС характеризуются тем, что занимают лидирующие позиции по числу и тяжести неблагоприятных действий. Первая позиция

среди последних по частоте встречаемости принадлежит эрозивно-язвенным поражениям пищеварительного тракта. Они диагностируются при фиброгастроскопии у 60-70 % лиц, принимающих НПВС [21, 22, 31, 32]. У 30-40 % больных, использующих НПВС для лечения хронических заболеваний, отмечаются диспептические расстройства.

НПВС-индуцированная гастродуоденопатия частично связана с местным повреждающим воздействием НПВС на слизистую оболочку пищеварительного тракта. В большей мере она обусловлена системным действием препаратов вследствие ингибирования изофермента ЦОГ-1 [14, 22, 27]. Поэтому гастротоксичность свойственна лекарственным средствам этой фармакологической группы при любом пути их введения. Морфологически, прежде всего, изъязвления локализуются в слизистой оболочке преимущественно антрального или препилорического отдела желудка [14, 27].

Кроме проявлений НПВС-индуцированной гастропатии нередко в практике врачей различных специальностей выявляются поражения не только верхних отделов пищеварительной трубки, но и кишечника в целом. НПВС-индуцированная энтеропатия приводит к нарушению проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов. Это может служить предпосылкой к возникновению железодефицитных анемий и гипоальбуминемии. Кроме этого, нарушение структурно-функциональной организации стенки тонкой кишки приводит к нарушению процессов пристеночного пищеварения и всасывания пищи. А в далеко зашедших случаях при длительном применении высоких доз НПВС развиваются повреждения структуры с развитием эрозий, язв и их осложнений: кровотечений, перфораций, возникновений циркулярных структур и, как следствие, нарушений кишечной непроходимости [33]. При исследовании тощей и подвздошной кишок, по данным Carpell M.S., изъязвления отмечаются у 47 % больных ревматоидным артритом, принимавших НПВС [34].

Нельзя не обратить внимание на побочный эффект, масштабы которого стали очевидными только в недавнее время – это НПВС-индуцированная нефротоксичность. Оказалось, что у 12 % пациентов с суставным синдромом, длительными курсами принимающих НПВС, выявляются рентгенологические признаки папиллярного некроза почек, у 24 % – повышенный уровень креатинина [36, 37]. У больных с ревматоидным артритом, регулярно принимавших

НПВС, при посмертном исследовании признаки папиллярного некроза почек обнаруживаются в 18-57 % случаев. Безусловно, необходимо принять во внимание, что аутоиммунное поражение почек при ревматоидном артрите увеличивает их уязвимость для НПВС, а также повышает риск возникновения НПВС-индуцированной нефропатии у лиц пожилого возраста. Вероятность развития хронической почечной недостаточности возрастает в два раза при регулярном приеме НПВС, в то время, как прекращение их приема, способствует восстановлению функциональных возможностей почек [21,36].

Говоря о сердечно-сосудистых осложнениях применения селективных НПВС, важно отметить несколько теорий для их объяснения. Первая - это теория Фиджеральда, согласно которой в норме синтез тромбоксана и простагличлина находится в физиологическом равновесии.

Второй теорией, объясняющей риски развития эмболических осложнений при применении НПВС, является теория нестабильности атеросклеротической бляшки. Некоторые НПВС, в частности, эторикоксиб и рофекоксиб, способны вызывать окисление липидов, что способно приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Это проявляется омылением холестерина, ее наполняющего, увеличением размеров, вплоть до разрыва крышки, с последующим тромбозом самой бляшки и вторичной эмболией [38].

Европейское агентство по лекарственным средствам в своем обзоре пришло к выводу, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, как целого класса препаратов, сопряжено с повышенным риском развития тромботических сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт и инсульт) [27].

Кроме этого, НПВС вызывают токсические гепатиты, поражение центральной нервной системы, аллергические реакции [19, 21, 33, 38]. В работах Л.В. Лазаренко с соавт. есть информация о том, что при длительном использовании нимесулида имеет место готовность эпителиоцитов паренхимы печени к апоптозу, обусловленному действием фактора некроза опухоли TNF α R1 [39, 40].

В последние десятилетия усилия ученых разных стран направлены на поиски адекватных путей увеличения профиля безопасности НПВС. Так, в качестве гастропротективного компонента комбинированных лекарств большой интерес могут представлять антисекреторные противоязвенные средства, прежде все-

го из группы ингибиторов протоновой помпы. Последние весьма эффективны для защиты верхних отделов ЖКТ на фоне удовлетворительной переносимости [21, 23, 36].

Учитывая обширную группу разноплановых побочных эффектов, оказывающих свое влияние на многие системы организма человека и во многом влияющих на полноценность человеческой жизни, в настоящее время диктуется острая необходимость поиска новых потенциальных НПВС с достаточным уровнем эффективности и высоким профилем безопасности.

Литература:

1. Вознесенский, А.Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / А.Г. Вознесенский // [Электронный ресурс]. – www.volgadmin.ru/vorma/archiv. – 2010.
2. Яхно, Н.Н. Невропатическая боль: особенности клиники, диагностики и лечения/ Н.Н.Яхно, А.Н.Баринов //Врач. – 2007. – №3. – С.16-22.
3. Гречко, О.Ю. Анальгетическая активность производного бензимидазола на моделях воспалительной боли / О.Ю. Гречко, Н.В. Елисеева, А.А. Спасов, Р.А. Литвинов // Вестник ВолгГМУ. – 2016. – №2(58). – С.101-103.
4. Морозова, О.Г. Боль в практике врача-невролога: опыт использования центрального анальгетика акупан / О.Г. Морозова, А.А. Ярошевский // Международный неврологический журнал. – 2013. – №1(55).- С. 149-155.
5. Трухан, Д.И. Выбор анальгетика в хирургической практике: внимание на кеторолак/ Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов // Consilium Medicum. Хирургия(Прил.). – 2014. – №2. – С.51-54.
6. Осипова, Н.А. Типы боли и основные группы антиноциптивных средств / Н.А. Осипова, В.В. Петров // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2013. – №7(1). – С.38-43.
7. Есин, О.Р. Современные принципы лечения головной боли напряжения (обзор) / О.Р. Есин, М.В. Наприенко, Р.Г. Есин // Медицинский альманах. Неврология. – 2011. – №1. – С.121-125.
8. Филатов, Е.Г. Фармакология боли / Е.Г. Филатов, А.М. Вейн // Российский медицинский журнал. – 1999. – №9. – С.3-11.
9. Зырянов, С.К. Многогранность проявлений боли – единство подходов к лечению / С.К. Зырянов, О.Н. Нельга, Ю.Б. Белоусов // Российский медицинский журнал. – 2007. – №5. – С.375-382.
10. Lanza, F. An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of ketoprofen and acetaminophen. / F. Lanza, J. Codispoti, E. Nelson // American Journal of Gastroenterology. – 2007. – №93(7). – P.1051–1054.

11. Manchikanti, L. *Opioid epidemic in the United States* / L. Manchikanti, S. Helm 2nd, B. Fellows, J.W. Janata, V. Pampati, J.S. Grider, M.V. Boswell. // *Pain Physician*. – 2012. – №15(3). – P. 9-38.

12. Соснов, А.В. Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики / А.В. Соснов, С.В. Садовников, Ф.М. Семечко и др. // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2016. – №1(14). – С.196-206.

13. Табеева, Г.Р. Мигрень и нестероидная противовоспалительная терапия: традиции и современность / Г.Р. Табеева // *Consilium medicum*. – 2013. – № 2. – С.110-115.

14. Parada, L. *Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain* / L. Parada, J.P. Marstein, A. Danilov // *Pain Manag*. – 2016. – №6(5). –P. 445- 454 doi: 10.2217/pmt.16.7.

15. Рузин, Г.П. Послеоперационное обезболивание в челюстно-лицевой хирургии / Г.П. Рузин, Г.Г. Бида // *Украинский стоматологический альманах*. – 2009. – №2. –С. 26-35

16. Усиенко, О.И. Проблемы доступности наркотических анальгетиков для лечения хронического болевого синдрома у инкурабельных онкологических больных / О.И. Усиенко // *Электронный ресурс URL: <http://pallcare.ru/>* ru/?p=news&id=12654433043.- 2010

17. Шепитько, И.В. Морфофункциональная характеристика поднижнечелюстной слюнной железы при экспериментальном остром асептическом сialoadenite/ И.В. Шепитько, Г.А. Ерошенко// *Вестник проблем биологии и медицины*. – 2012. – №1(91). – С.238-240.

18. Барсков, В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в РФ? / В.Г. Барсков // *Современная ревматология*. – 2011. – №3. – С.68-72.

19. Игнатов, Ю.Д. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / Ю.Д. Игнатов, В.Г. Кукес, В.И. Мазуров // *Медицина.: ГЭОТАР-Медиа*, 2010. – 256с.

20. Олейникова, Т. А. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России. / Т. А. Олейникова, Д. Н. Пожидаева // *Журнал "Ремедиум"*. – 2018. – № 5. – С.14–20.

21. Астахова, А.В. Нестероидные противовоспалительные средств (НПВС), спектр побочных реакций / А. В. Астахова // *Безопасность лекарств*. – 2000. – № 1. –С. 26-30.

22. Покровский, М.В. Нестероидные противовоспалительные средства : учебное пособие по фармакологии для врачей, провизоров, интернов, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских и фармацевтических

вузов / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин и др.; под общ. ред. проф. М. В. Покровского // Белгород: БелГУ. – 2011. – 140 с.

23. Лазаренко, Л.В. Изучение экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли и интерлейкина в ткани печени у животных, длительно получавших нимесулид / Л.В. Лазаренко, П.В. Косарева, Е.И. Самоделкин, В.П. Хоринко // Пермский медицинский журнал. – 2017. – № 34(3). – С.65-71

24. Cheng, F. *admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties* / F.Cheng, W. Li, Y. Zhou et al. // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2012. – Vol.52. – № 11. – P.3099-3103. DOI: 10.1021/ci300367a.

25. Морозова, О.Г. Боль в практике врача-невролога: опыт использования центрального анальгетика акупан / О.Г. Морозова, А.А. Ярошевский // *Международный неврологический журнал*. – 2013. – №1(55).- С. 149-155.

26. Abbas, S.M. *Effect of ketorolac on postoperative pain relief in dental extraction cases-a comparative study with pethidine* / S.M. Abbas, R.S. Kamal, G.Afshan // *Journal of Pakistan Medical Association*. – 2004. – Vol. 54. – № 6. – P.319-322.

27. Должников, А.А. Экспрессия ЦОГ-2 в почках после ишемии-реперфузии и на фоне дистантного и фармакологического preconditionирования / А.А. Должников, М.В. Покровский, И.Н. Должникова, Т.Г. Покровская // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2012. – № 4(123). – С.142-150.

28. Каприн, А.Д. Фармакотерапия онкологической боли в России. Реальность и перспектива / А.Д. Каприн, Г.Р. Абузарова // *Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ»*. – 2014. – С. 32-49.

29. Зенкова, Е.А. Исследование нового ненаркотического анальгетика, производного изохинолина – соединения Г-104 – на наличие сопутствующих и нежелательных эффектов, характерных для анальгетиков / Е.А. Зенкова, Г.П. Вдовина, А.А. Бурлуцкая, В.К. Данилова // *Пермский медицинский журнал*. – 2016. – №33(1). – С.79-84.

30. Лоскутова, Е.Е. Трансформация потребительских предпочтений на рынке ОТС-препаратов / Е. Е. Лоскутова // *Ремедиум*. – 2012. – №4. – С.48-50.

31. Bernstein, J. *Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals* / J. Bernstein, R.E. Davis, L. Shimoni, N.L. Chang // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1995. – №15. – P.1555-1557. DOI:10.1002/anie.199515551.

32. Lanza, F. *An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of ketoprofen and acetaminophen*. / F. Lanza, J. Codispoti, E. Nelson // *American Journal of Gastroenterology*. – 2007. – №93(7). – P.1051-1054.

33. Kumar, G.S. Synthesis of novel triazolothione, thiadiazole, triazole-functionalized furo/thieno[2,3-b]pyridine derivatives and their antimicrobial activity /G.S. Kumar, Y. Poornachandra, K.R. Reddy, C.G. Kumar, B. Narsaiah //Synthetic Communications. – 2017. – Vol.47, №20. – P.1864-1868. DOI: 10.1080/00397911.2017.1354379.

34. Careen, F. Althea officinals L. in dry cough associated with pharyngeal irritation. /F. Careen, M. Jurgen, O. Kelber et al. //Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – №15.-P.30-31.

35. Ismiyev, A.I. Syntheses and some features of five new cyclohexane-1,3-dicarboxylates with multiple stereogenic centers /A. I. Ismiyev, A.M. Maharramov, R.A. Aliyeva et al.// Journal of Molecular Structure.– 2013.– №1032.–P.83. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.08.006.

36. Quercia, O. Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs. /O. Quercia, F. Emiliani, F. Foschi et al. // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. –2008. –№18(3) –P.7-14.

37. Gholivand, K. Antitumor activities of some new 1,3,2-oxaza- and 1,3,2-diazaphosphorinanes against K562, MDA-MB-231, and HepG2 cells / K. Gholivand, F. Ghaziani, Z. Shariatinia et al. // Medicinal Chemistry Research.– 2012.– Vol.21, №9. – P.2185-2192. DOI: 10.1007/s00044-011-9737-7.

38. Hungund, S. Effect of pretreatment with ketorolac tromethamine on operative pain during periodontal surgery: a case-control study / S. Hungund, R. Thakkar // Journal of Indian Society of Periodontology.– 2011. – Vol. 15, № 1. – P.55–58.

39. Tian, G. Effect of Nimesulide on proliferation and apoptosis of human hepatoma SMMC(7721 cells /G. Tian, J.P. Yu, H.S. Luo, B.P. Yu, H. Yue, J.Y. Li //World Journal of Gastroenterology. – 2002. – №8. –P.483–487.

40. Varrassi, G. Severe chronic pain – the reality of treatment in Europe / G. Varrassi //Current Medical Research and Opinion. – 2011. – №27(10). –P.2063-2064.

Резюме

Бибик И.В. Современный взгляд на проблему рациональной фармакотерапии болевого синдрома (обзор литературы).

В настоящей статье собраны и проанализированы современные данные отечественной и зарубежной литературы относительно фармакотерапии болевого синдрома. Боль является одной из наиболее недооцененных проблем здравоохранения в мире, поскольку представляет собой причину порой нестерпимых и длительных страданий для миллиардов жителей нашей планеты. Причиной снижения уровня трудоспособности лиц старшей возрастной категории зачастую выступают заболевания, которые сопровождаются выраженным болевым синдромом. Практикующие врачи различных специальностей ежедневно сталкиваются с потребностью купировать болевой синдром различной интенсивности. Анализируя к данным литературы, болью сопровождается около 90%

патологических состояний человеческого организма. На сегодняшний день для купирования болевого синдрома зачастую используются препараты группы НПВС, однако, к сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям, именно с применением НПВС ассоциируется целый спектр осложнений (ульцерогенность, гепатотоксичность, гематотоксичность, нейротоксичность, кардиотоксичность и др.).

Ключевые слова: болевой синдром, НПВС, анальгетическая активность

Summary

Bibik I.V. *Current views on the problem of rational pharmacotherapy of pain syndrome (literature review).*

This article collects and analyzes current data from domestic and foreign literature regarding pharmacotherapy of pain syndrome. Pain is one of the most underestimated public health problems in the world, since it is the cause of sometimes intolerable and long-lasting suffering for billions of people on our planet. Diseases accompanied by severe pain syndrome are often the cause of reduced ability to work among older people. Practicing physicians of various specialties daily face the need to relieve the pain syndrome of different intensity. According to the literature, about 90% of pathological conditions of the human body are accompanied by pain. Today, drugs of NSAID group are often used for pain relief; however, unfortunately, along with high pharmacotherapeutic efficacy for the main indications, a whole range of complications is associated with NSAID use (ulcerogenicity, hepatotoxicity, hematotoxicity, neurotoxicity, cardiotoxicity, etc.).

Key words: pain syndrome, NSAID, analgetic activity.

Рецензент: д.мед.н., профессор Е.Ю. Бибик

ПРОБЛЕМА ЛИЧНОСТНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ В УСЛОВИЯХ ДЕПРЕССИВНОЙ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ СРЕДЫ

О.А. Бобык

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

*ГУ «Луганская республиканская клиническая психоневрологическая
больница» ЛНР*

Введение

Понятие личностного здоровья появилось в психологии благодаря А. Маслоу, который рассматривал личностно здорового человека как имеющего мотивацию к личностному росту, самоактуализации, стремлению к здоровью, поиску идентичности и автономии, потребностью в совершенстве [1, 2]. В течение жизни человек постоянно сталкивается с различными по силе стрессами и жизненными трудностями, которые оказывают влияние на личностное здоровье. В данном контексте большое значение приобретает возможность совладания личности со стрессами, поведение в конфликтных, фрустрирующих и жизнеугрожающих ситуациях. К развитию личностной патологии может привести неправильная переработка человеком эмоций страха и тревоги, формирование механизмов психологической защиты, наличие определенных черт характера или акцентуаций.

Проблема регуляции эмоциональных состояний является одной из сложнейших в психологии и психиатрии. В условиях стресса у человека актуализируются два типа адаптивного поведения: осознанный, в виде копинг-стратегий (совладания со стрессом) и неосознанный, в виде механизмов психологической защиты (компенсации стресса). Оба способа являются важнейшим условием психологической адаптации, в случае срыва которой возможно развитие соматической и психической патологии [3]. Понятие «копинг» («совладание») было впервые введено в научную психологию американским психологом Л. Мерфи. «Копинг» она опреде-

еляла как попытку конструктивного преобразования ситуации, которая является для индивида актуально угрожающей, напрягающей его внутренние ресурсы [4]. В отличие от копинг-стратегий, которые позволяют преодолеть конфликтную ситуацию осознанно, механизмы психологической защиты реализуются за счет искажения действительности [5]. Понятие психологической защиты было введено Зигмундом Фрейдом и развивалось его дочерью Анной Фрейд. З. Фрейд определял защиту как бессознательный механизм, который реализуется в форме специфических приемов переработки информации и направлен на ограждение сознания от неприятных переживаний, чтобы обеспечить сохранение достаточного уровня самоуважения и свести к минимуму травмирующие личность моменты [6]. Согласно данным литературы, актуализации механизмов психологической защиты способствуют ситуации, которые представляют собой серьезное испытание для человека, превышают его внутренние ресурсы [5, 6, 7, 8]. Е.С. Романова и Л.Р. Гребенников объединили всё многообразие психологических защит к восьми базовым: замещение, проекция, компенсация, регрессия, подавление, отрицание, реактивное образование и интеллектуализация [5]. А. Фрейд утверждала, что большинство людей используют как минимум пять защитных механизмов каждый день, не осознавая этого. По мнению ученой, все защитные механизмы, кроме сублимации, играют негативную роль для психики человека, поскольку неразрешенный конфликт сохраняется в сфере бессознательного и в последующем может привести к различным видам деструктивного поведения или развитию соматической и психической патологии. А.Фрейд также показала, что при определенных патологических состояниях используются соответствующие защитные техники. Например, при истерии характерно частое обращение к вытеснению, при навязчивых состояниях – использование изоляций и подавления, а у исходно здоровых личностей определенные наборы психозащитных техник ведут к развитию схожей симптоматики. В настоящее время большинство зарубежных и отечественных ученых так же придерживаются точки зрения, что механизмы защиты лишь краткосрочно уменьшают тревогу, чувство вины и поддерживают самоуважение человека, а постоянное их применение вызывает целый ряд негативных последствий: нарушение функционирования эмоционально-

когнитивной сферы, осознания своего духовного «я», своих потребностей и возможностей, личностного роста и развития. [7; 8; 9].

В результате многолетних экспериментальных исследований личностных особенностей, ученые пришли к выводу, что успешность адаптации **человека в самых** различных условиях зависит от определенных характеристик личности [10; 11; 12]. Эти характеристики формируются в процессе всей жизни человека и к их числу относят: уровень нервно-психической устойчивости, самооценку личности, ощущение своей значимости для окружающих, уровень конфликтности, морально-нравственную ориентацию и прочие. Отрицательное влияние на адаптацию к стрессам оказывает наличие дисфункциональных черт характера. Наиболее частые из них: замкнутость, эмоциональная нестабильность, личностная тревожность, робость, ранимость, неуверенность в себе, высокая нормативность (склонность к морализированию, повышенная ответственность), консерватизм (неприязнь к новшествам, склонность к нравоучениям), конформизм (зависимость от мнения группы, низкая самостоятельность), перфекционизм (стремление к совершенству), враждебность и нейротизм [17]. **Нейротизм** – это черта характера, предрасполагающая к переживанию негативных эмоций, включая гнев, тревогу, застенчивость, эмоциональную нестабильность [11]. Лица с повышенным уровнем нейротизма плохо реагируют на стрессорные влияния окружающей среды, трактуют рядовые ситуации как угрожающие, могут переживать небольшие фрустрирующие состояния как безнадежно непреодолимые [22, 23, 24, 25]. Нейротизм оказывает огромное влияние на психическое и соматическое здоровье человека. Он обеспечивает уязвимость для широкого спектра различных форм психопатологии, включая тревожные, депрессивные, соматоформные расстройства, зависимость от психоактивных веществ, расстройства приема пищи и другие. Многие случаи употребления психоактивных веществ изначально представляют собой попытки подавить или ликвидировать уныние, тревожность и эмоциональную нестабильность, возникшие благодаря нейротизму. Клинически значимые эпизоды тревоги и депрессии часто представляют собой взаимодействие между нейротизмом как личностной чертой и стрессовыми факторами. Кроме того, наличие данной черты характера может влиять на течение эндогенных заболеваний. В фундаментальном обзоре

R.Mulder обобщают результаты исследований роли нейротизма в развитии затяжных эндогенных депрессий. Они однозначно свидетельствуют о том, что высокие показатели этой личностной черты усложняют картину депрессии, способствуют затяжному её течению, служат предиктором плохой терапевтической реакции у депрессивных пациентов. Так же нейротизм ассоциируется с целым рядом соматических расстройств и может в сочетании с жизненными стрессами приводить к развитию различных психосоматических заболеваний: гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, синдрому раздраженного кишечника, ИБС, онкологическим и другим заболеваниям. В настоящее время нейротизм все шире признается в качестве фундаментальной черты расстройства личности. Он учитывается в рамках дименсиональной модели черт характера (dimensional trait model), включенной в DSM-5 для перспективных мер и моделей [22]. Эта модель состоит из пяти широких доменов, включающих негативную аффективность, безразличие, психотизм, враждебность и расторможенность. В DSM-5 отмечено, что пять данных доменов являются патологическими вариантами пяти сфер модели личности, известной как «Большая пятерка» или «Пятифакторная модель личности» [13; 22].

Пятифакторная модель (five-factor model) – это диспозиционная модель личности, которая строится на чертах личности, то есть склонностях человека вести себя определенным образом в различных ситуациях. Она включает в себя пять главных факторов: экстраверсию, привязанность, способность к самоконтролю, нейротизм и открытость опыту. Каждый из пяти главных факторов включает в себя шесть факторов второго порядка – субфакторов [13-16; 26]. Экстраверсия («вовлеченность во внешний мир» или «Е-фактор») показывает, любит ли человек быть среди людей, насколько он полон энергией, положительными эмоциями. Очень высокие показатели по данному фактору могут свидетельствовать о навязчивостях, крайние низкие – о неспособности к социальным контактам [27]. Фактор «привязанность» («сотрудничество», «А-фактор») показывает, насколько гармонично человек существует в социуме. Люди с высоким показателем по данной шкале добрые, открытые, умеющие сопереживать и оказывать помощь окружающим, обладают «удобным характером». Крайне высокие показате-

тели могут обернуться потерей собственной уникальности. Люди с низкими показателями А- фактора эгоцентричны, безразличны к страданиям других, но открыто мыслят критически и способны принимать абсолютно объективные решения. «А» и «Е» факторы характеризуют межличностные отношения [16; 22, 26]. Шкала «самоконтроль» («саморегуляция», «С-фактор») показывает, насколько добросовестно человек выполняет свои обязанности, его целеустремленность, мотивированность. Высокие оценки по шкале являют пунктуальную, самодисциплинированную, педантичную личность. Низкие – ленивую, беспечную, нецелеустремленную [13]. «Негативная эмоциональность» («нейротизм», «N-фактор») выражается в реактивности, склонности переживать более, чем другие люди. Противоположный полюс характеризует людей, относящихся к жизни и жизненным ситуациям спокойнее других [27]. Шкала «открытость новому опыту» («О-фактор»), показывает, насколько человек заинтересован в узнавании нового, интеллектуальном росте, знакомстве с новыми людьми, посещении новых мест. Люди с высокими показателями считаются творческими, незаурядными, интеллектуальными. Люди с низким показателем по этой шкале не склонны к экспериментам и фантазиям, а предпочитают удобное и привычное.

Большую роль в адаптации к стрессам и личностном здоровье играет наличие акцентуаций – особенностей характера, при которых отдельные его черты чрезмерно усилены, вследствие чего обнаруживается избирательная уязвимость в отношении определенных психогенных воздействий. Лица с акцентуациями характера склонны к различным формам девиантного поведения: зависимостям, фобиям, агрессивности, делинквентному и суицидальному поведению [18; 19; 20]. По мнению К. Леонгарда, несмотря на наследственную предрасположенность, акцентуации могут развиваться под воздействием определенных психологических травм или трудных жизненных ситуаций, которые предъявляют повышенные требования к психологически уязвимому в характере. Наличие акцентуации накладывает отпечаток на всё поведение человека и практически не управляется сознанием. Акцентуированная диспозиция проявляется гипертрофированной социальной потребностью. У демонстративных личностей – это потребность быть в центре внимания, у тревожных и возбудимых – повышенная

потребность в собственной безопасности, у шизоидных – потребность в одиночестве и т.д. Блокирование навязчивых потребностей приводит к внутренним конфликтам [17]. Например, застревающие личности фиксируются на пережитом аффекте, который может приобретать форму сверхценных идей. В этом случае человек становится чувствительным к личным оскорблениям и никогда их не забывает. Дистимические акцентуанты удерживают эмоцию гнева и не разрешают внутренние конфликты, поэтому склонны к развитию депрессивных состояний. В рамках психосоматической медицины М. Фридман и Р. Розенман описали тип личности «А», к которому относят выраженное стремление к доминированию, социальному превосходству. Для таких личностей характерны проявления несдержанности, напористости в достижении цели, импульсивности. Они тяжело переживают неудачи, склонны к развитию невротических состояний [21].

Таким образом, на личностное здоровье большое влияние оказывает наличие дисфункциональных черт характера или акцентуаций, неправильная переработка внутриличностных конфликтов, формирование в определенных ситуациях механизмов психологической защиты.

Цели исследования: изучение взаимодействия различных факторов, влияющих на личностное здоровье жителей Луганской Народной Республики.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 150 человек, проживающих в г.Луганске, в возрасте от 19 до 60 лет, не состоящие на учете у психиатра, обратившиеся в ГУ «Луганская республиканская клиническая психоневрологическая больница» ЛНР по поводу профилактического осмотра.

Среди них 72 женщины и 78 мужчин. Основным методом исследования был клинико-психопатологический, включающий опрос испытуемых, анализ субъективного и объективного анамнеза. Из экспериментально-психологических методик применялись: методика диагностики самооценки психических состояний по Г. Айзенку, методика «Индекс Жизненного Стиля» Р. Плутчика и Х. Келлермана, тест Личко и специально разработанная анкета, включающая 15 вопросов, касающихся образа жизни, наличия стрессовых факторов и способов их преодоления.

С помощью методики Айзенка оценивалось наличие у испытуемых таких психических состояний как тревожность, фрустрация, агрессивность и ригидность. Методика «Индекс Жизненного Стиля» позволила проанализировать степень использования респондентами механизмов психологической защиты. По результатам теста Личко исследовалось наличие акцентуаций характера. Анкета образа жизни позволила оценить наличие в жизни испытуемых различных по силе стрессовых факторов и способов их преодоления.

Полученные результаты и их обсуждение

Математическая обработка исследуемых показателей выявила по тесту Айзенка наибольший процент: средних показателей тревожности и фрустрации у 64 % женщин, средних показателей тревожности и агрессивности у 40% и 20% мужчин соответственно; средних показателей ригидности у 15% мужчин и женщин.

Согласно методике «Индекс Жизненного Стиля» наиболее часто используемыми видами психологических защит были: вытеснение - у 62% испытуемых, отрицание и компенсация у 59% испытуемых, замещение и проекция у 57% респондентов. При сопоставлении обеих методик, оказалось, что тревожные личности чаще использовали такие защитные механизмы как вытеснение и отрицание, посредством которых неприемлемые для личности желания, мысли и чувства, вызывающие тревогу, становились бессознательными. Лица с высокими или средними показателями агрессивности, чаще использовали проекцию, чтобы оправдать своё поведение или замещение, направленное на близких людей для разрядки подавленных эмоций. Компенсацию использовали респонденты с фрустрацией, стремясь обрести устойчивость в настоящем за счет прошлого. Рационализацией пользовалось большинство испытуемых с низкими показателями тревоги и фрустрации.

Согласно тесту Личко из всех исследуемых были выявлены 10% лиц, с наличием акцентуаций характера по тревожному и астено-невротическому типу.

Анкета образа жизни выявила наличие значительного воздействия стрессоров у жителей ЛНР, связанных с перенесенными боевыми действиями и распространением новой коронавирусной инфекции. 60% исследуемых отмечали у себя наличие тревоги, при воспоминаниях о боевых действиях, 47% переживали по поводу расставания с близкими, 10% потеряли близких во время боевых дей-

ствий. Повышенный уровень стресса из-за соблюдения самоизоляции в период коронавирусной инфекции, социального дистанцирования или страха за своё здоровье и здоровье близких отмечалось у 41 % опрошенных. При сопоставлении методик описания самооценки психических состояний по Г. Айзенку и анкеты образа жизни, было выявлено, что лица, подвергшиеся высоким уровням стресса, были более склонны к тревожности, фрустрации и агрессивности.

Выводы

Таким образом, можно сделать вывод, что жители ЛНР, находясь в депрессивной социальной и экономической среде жизнедеятельности, испытывают высокий уровень стресса. Повышение стрессогенности связано с изоляцией, перенесенными боевыми действиями, распространением новой коронавирусной инфекции, идеологией высоких достижений, что предъявляет жесткие требования к психологическим ресурсам жителей республики. Таким образом, проблема психологического здоровья в современных условиях является весьма актуальной. Развитию патологических состояний на фоне постоянно действующих стрессоров может способствовать наличие акцентуаций, неправильная переработка эмоциональных конфликтов, использование механизмов психологической защиты. Поэтому, одной из самых главных задач психиатров и медицинских психологов является повышение стрессоустойчивости населения к действию негативных психосоциальных факторов, а так же проведение профилактических мероприятий для сохранения личностного здоровья.

Литература

1. Маслоу А. Мотивация и личность / А. Маслоу. – СПб.: Питер, 2003. – 392 с.
2. Милова Ю. В. Регуляция страха и тревоги в контексте концепции личностного здоровья / Ю. В. Милова // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2016. – № 10 (октябрь). – 0,5 п. л. – URL: <http://e-koncept.ru/2016/16216.htm>.
3. Куфтяк Е. В. Адаптивные механизмы личности: современный взгляд на проблему : монография / Е. В. Куфтяк. – М.: Мир науки, 2017. – 320 с.
4. Акимова Е. В., Суворова А. В. Проблема изучения копинг-стратегий в отечественной и зарубежной психологии / Е. В. Акимова, А. В. Суворова // Гуманитарные основания социального прогресса: Россия и современность : сборник статей Международной научно-практической конференции. – М.: ФГБОУ ВО «МГУДТ», 2016. – С 5-10.

5. Банайтис Н. Г. Взаимосвязь психологических защит и иррациональных убеждений сотрудников организации / Н. Г. Банайтис // Бизнес и дизайн ревю. – 2016. – Т. 1. – № 4. – С. 8-10.

6. Феоктистова С. В., Григорьева И. В. Темперамент и механизмы психологической защиты как компоненты системы адаптации личности / С. В. Феоктистова, И. В. Григорьева // Вестник ТвГУ Серия "Педагогика и психология". – 2017. – Вып. 3. – С. 174-178.

7. Ромек Е. Логика эмоций / Е. Ромек // Школьный психолог. – 2006. – № 24. – С. 24-26.

8. Субботина Л. Ю. Личность в системе профессиональной подготовки : учеб. пособие // Л. Ю. Субботина. – Ярославль : Изд-во «Аверс Пресс», 2003. – 101 с.

9. Набиуллина Р. Р., Тухтарова И. В. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом : учеб. пособие // Р. Р. Набиуллина, И. В. Тухтарова. – Казань : Изд-во Кураж, 2003. – 99 с.

10. Общая психология : учебник для вузов / А. Г. Маклаков [и др.] ; под ред. В. Усманова. – СПб. : Питер, 2001. – 592 с.

11. Федорченко В. Е. Черты личности и их влияние на недоверие в межличностных взаимоотношениях [Электронный ресурс] / В. Е. Федорченко // Гуманитарные научные исследования. – 2018. – № 4. – Режим доступа: <https://human.snauka.ru/2018/04/24903> (дата обращения: 12.09.2021).

12. Фернхейм А., Хейвен П. Личность и социальное поведение / А. Фернхейм П Хейвен. – СПб.: Питер, 2001. – 368 с.

13. Воронкова Я. Ю. «Большая пятерка» или пятифакторная модель личности / Я. Ю. Воронкова, О. М. Радюк, И. В. Басинская // Смысл, функции и значение разных отраслей практической психологии в современном обществе : сб. науч. тр. / под ред. Е. Н. Ткач. – Хабаровск : Изд-во Тихоокеан. гос. ун-та, 2017. – С. 39-45.

14. Бурлачук Л. Ф. Словарь-справочник по психодиагностике / Л. Ф. Бурлачук. – 2-е изд. – Санкт-Петербург : Питер, 2007. – 689 с.

15. Мецереяков Б. Г. Современный психологический словарь / Б. Г. Мецереяков, В. П. Зинченко. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2008. – 490 с.

16. Первин Л. Психология личности: Теория и исследования / Л. Первин, О. Джон. – Москва : Аспект Пресс, 2000. – 607 с.

17. Красильников И. А. Внутриличностная конфликтность в зарубежной и отечественной психологии / И. А. Красильников // Психология развития. – 2012. – Вып. 2. – Т. 2. – С 134-140

18. Змановская Е. В. Девиантология : Психология отклоняющегося поведения : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Е. В. Змановская. – М. : «Академия», 2004. – 288 с.

19. Клейберг Ю. А. Психология девиантного поведения : учебник и практикум для вузов / Ю. А. Клейберг. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во Юрайт, 2016. – 290 с.

20. Менделевич В. Д. Психология девиантного поведения / В. Д. Менделевич. – М.: МЕД. пресс, 2001. – 432 с

21. Реан А. А. Психология и психодиагностика личности. Теория, методы исследования, практикум / А. А. Реан. – СПб.: Изд-во Прайм-Евразия, 2008. – 255 с.

22. Widiger T. A., Oltmanns Joshua R. Neuroticism is a fundamental domain of personality with enormous public health implications / T. A. Widiger, J. R. Oltmanns // *World Psychiatry*. – 2017. – 16(2). – Pp. 144-145.

23. Widiger T. A., Leary M. R., Hoyle R. H. Handbook of individual differences in social behavior / T. A. Widiger, M. R. Leary, R. H. Hoyle. – New York : Guilford, 2009. – 129 p.

24. Tackett J. L., Lahey B. B., Widiger T. A. The Oxford handbook of the five factor model / J. L. Tackett, B. B. Lahey, T. A. Widiger. – New York : Oxford University Press. – 2017. – 506 p.

25. Lahey B. B. Public health significance of neuroticism / B. B. Lahey // *Am Psychol*. – 2009. – № 64. – Pp. 241-56.

26. John O. P. Paradigm shift to the integrative Big Five Trait taxonomy: History, Measurement, and Conceptual Issues / O. P. John, L. P. Naumann, C. J. Soto // *Handbook of personality: Theory and research* : Berkeley Personality Lab. – NY : Guilford Press, 2008. – Pp 114-158.

27. Goldberg L. R. IPIP-NEO Narrative Report [Электронный ресурс] / L. R. Goldberg. – Режим доступа: <http://www.personal.psu.edu/cgi-bin/users/j/5/j5j/IPIP/ipipneo6.cgi> (дата обращения: 06.09.2021).

Резюме

Бобык О. А. Проблема личностного здоровья жителей Луганской Народной Республики в условиях депрессивной социально-экономической среды.

В статье были освещены данные отечественных и зарубежных исследований по влиянию различных факторов на личностное здоровье. Целью исследования стало изучение взаимодействия факторов, влияющих на личностное здоровье жителей Луганской Народной Республики. В исследовании приняли участие 150 человек, проживающих в г.Луганске, в возрасте от 19 до 60 лет, не состоящие на учете у психиатра, обратившиеся в ГУ «Луганская республиканская клиническая психоневрологическая больница» ЛНР по поводу профилактического осмотра. Основным методом исследования был клинико-психопатологический, включающий опрос испытуемых, анализ субъективного и объективного анамнеза. Из экспериментально-психологических методик применялись: методика диагностики самооценки психических состояний по Г. Ай-

зенку, методика «Индекс Жизненного Стиля» Р. Плутчика и Х. Келлермана, тест Личко и специально разработанная анкета, включающая 15 вопросов, касающихся образа жизни, наличия стрессовых факторов и способов их преодоления. Математическая обработка исследуемых показателей выявила наличие тревожности и фрустрации у значительного процента испытуемых, высокий уровень стресса. Наиболее часто используемыми видами психологических защит были: вытеснение - у 62% лиц, отрицание и компенсация у 59% испытуемых, замещение и проекция у 57% респондентов. Так же были выявлены определенные закономерности между психическим состоянием исследуемых и использованием определенных видов психологических защит. Сделаны выводы, что проблема личностного здоровья в современных условиях является весьма актуальной. Поэтому, одной из самых главных задач психиатров и медицинских психологов является повышение стрессоустойчивости населения к действию негативных психосоциальных факторов, а так же проведение профилактических мероприятий для сохранения личностного здоровья.

Ключевые слова: личностное здоровье, стрессовые факторы, механизмы психологической защиты.

Summary

Bobuk O. A. *The problem of the personal health of the inhabitants of the Lugansk People's Republic in the conditions of the depressive socio-economic environment.*

The article consecrated data from domestic and foreign research on the influence of various factors on personal health. The purpose of the study was the study of the interaction of factors affecting the personal health of residents of the Lugansk People's Republic. The study was attended by 150 people living in Lugansk, aged 19 to 60, not registered with the psychiatrist, who turned to the GU "Lugansk Republican Clinical Psychoneurological Hospital" LNR for the preventive inspection. The main research method was a clinical and psychopathological, including a survey of subjects, an analysis of subjective and objective anamnesis. From experimental psychological techniques: Methods of diagnostics of self-assessment of mental states in Aizenk, Methodology "Life-style index" R. Plotchik and H. Kellerman, Persoid test and specially developed questionnaire, including 15 issues related to lifestyle, presence of stress factors and ways to overcome them. Mathematical processing of the studied indicators revealed the presence of anxiety and frustration in a significant percentage of the subjects, a high level of stress. The most common types of psychological protection were: displacement - 62% of persons, denial and compensation in 59% of the subjects, substitution and projection in 57% of respondents. Also identified regular patterns between the mental state of the studied and use of certain types of psychological protection were identified. The conclusions were made that the problem of personal health in modern conditions is very relevant. Therefore, one of the most important tasks of psychiatrists and medical psychologists is to increase the stress resistance of the population to the action of negative psychosocial factors, as well as conducting preventive measures to preserve personal health.

Key words: personal health, stress factors, psychological protection mechanisms.

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

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

М.В. Бондаренко

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

Несколько последних десятилетий были ознаменованы значимым ростом распространенности аллергических поражений кожи у детей, как в развивающихся, так и в экономически развитых странах, где показатели последних значительно преобладают [1,2,17]. Исследования распространенности симптоматики аллергических заболеваний кожи демонстрируют увеличение показателя в 1,9-2,3 раза, как в мировой детской популяции в целом, так и в Российской Федерации, за последние 5 лет [3,4].

Выделяют три основных ведущих фактора, предрасполагающих к развитию аллергических заболеваний кожи: генетический, фактор непосредственного контакта, воздействие факторов окружающей среды [5,6,18]. Молекулярные и клеточные механизмы реализации аллергических состояний сегодня достаточно хорошо изучены. Важная роль принадлежит цитокинам, ответственным за гуморальный иммунитет, факторам антигенного распознавания, рецепторам лимфоцитов, ферментам метаболизма воспалительных медиаторов. Интересно также отметить возможную общность наследственной составляющей аллергических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний, основанную на универсальности механизмов иммунитета в развитии защитных реакций [6,7].

В последние годы особого внимания заслуживает значительный рост частоты встречаемости кожных проявлений аллергического процесса у детей раннего возраста, среди которых лидирует атопический дерматит (АтД), ассоциированный в большинстве случаев с пищевой аллергией (10 - 23%), участились случаи развития острой крапивницы, аллергического контактного дерматита, в том числе пеленочного дерматита [1,2,4].

Кожа - самый большой орган, который, с одной стороны, является физическим барьером, препятствующим проникновению в ма-

кроорганизм чужеродных патогенных микроорганизмов, а с другой - одновременно является местом обитания для множества комменсалов. Большинство микроорганизмов безвредны и в некоторых случаях обеспечивают жизненно важные функции, которые геном человек еще не развил.

Кожа детей раннего возраста имеет значительные структурные отличия: роговой слой на 30% тоньше, чем у взрослых, а эпидермис – на 20% [2,3,22]. Небольшое количество гранул меланина в меланоцитах базального слоя, низкая активность фермента тиразинызы недостаточно обеспечивают защиту от действия солнечного излучения. Клетки базального, шиповатого, зернистого слоев отличаются меньшими размерами, недостаточно развиты десмосомы, связь между клетками эпидермиса слабая. Высокая пролиферативная активность базальных кератиноцитов способствует быстрому развитию и формированию кожного барьера. В то же время выражена регенеративная способность детской кожи за счет большого количества митозов в базальном слое эпидермиса. В дерме недостаточно зрелого коллагена, много недифференцированных коллагеновых волокон, следствием чего является легкая ранимость кожи.

Кожа детей имеет ряд физиологических особенностей, она склонна к быстрому возникновению ответной реакции на повреждение, из-за высокой гидрофильности и повышенной проницаемости сосудов выражен экссудативный компонент. Процессы терморегуляции, происходящие в коже, несовершенны: теплоотдача превышает теплопродукцию, кровеносная и лимфатическая системы кожи лабильны.

Полное формирование и нормальная функциональная активность эккринных потовых желез наблюдаются к 2–3 месяцам жизни, апокринные потовые железы начинают функционировать только в пубертатном возрасте. Сальных желез у новорожденных значительно больше, чем у взрослых, к концу первого года жизни они частично прекращают функционировать и атрофируются. pH детской кожи варьирует от нейтральной до слабокислой, что может приводить к избыточной колонизации кожи микроорганизмами. На фоне анатомо-физиологической незрелости детской кожи при воздействии ряда негативных факторов возможно развитие различных аллергических состояний.

Атопический дерматит (АД) - наследственно обусловленное

заболевание с преимущественным поражением кожи, с хроническим рецидивирующим течением, повреждением эпителиального барьера, иммунной дисрегуляцией, воспалением кожи на фоне дисбиоза с колонизацией *Staphylococcus aureus* (патобионт - потенциально болезнетворный микроорганизм, который при нормальных обстоятельствах находится в симбиозе с хозяином) и *Corynebacterium bovis*. Заболевание характеризуется выраженным зудом и имеет возрастные особенности локализации и морфологии очагов поражения.

АД - это не только аллергия, но и гиперреактивность, гиперчувствительность и, так называемая, «хрупкость кожи» (склонность к повреждению). Дебют АД приходится преимущественно на ранний детский возраст, а в 50% случаев диагноз устанавливают на первом году жизни, и он в основном сопряжен с пищевой аллергией, которая может являться пусковым фактором в развитии заболевания и провоцировать его обострения. По данным литературы, при среднетяжелом и тяжелом течении АД пищевая аллергия встречается в 20-80% случаев [4,6,19], в виде иммунологически опосредованной воспроизводимой реакции на пищу.

Молоко является основным причинно-значимым аллергеном с первых месяцев жизни ребенка. Среди больных АД детей раннего возраста 80-82% страдают аллергией к белкам коровьего молока. Любой из элементов коровьего молока (α -лактоальбумин и β -лактоглобулин, казеин, бычий сывороточный альбумин) могут быть аллергенами, следовые фракции которого присутствуют во многих пищевых продуктах промышленного производства. В последнее время резко возросло количество аллергических реакций на злаковые и бобовые (рис, гречиха, соя, овес). Важно, что при выработке грудного молока у кормящей матери в его состав могут попадать определенные пищевые белки, вызывающие пищевые аллергические реакции, при отсутствии введения ребенку докорма/прикорма.

В основе патогенеза АД лежит иммунозависимое воспаление кожи на фоне активации Th2-клеток, что сопровождается повышением ее чувствительности к внешним и внутренним раздражителям. В патогенезе АД также участвует генетически детерминированное повреждение кожного барьера с нарушением кератинизации вследствие дефекта синтеза структурообразующих белков и изменения липидного состава кожи. В результате не проис-

ходит формирования нормального рогового слоя, что клинически проявляется выраженной сухостью. В развитии воспаления при АД определенную роль играют нейропептиды и провоспалительные цитокины, высвобождающиеся из кератиноцитов за счет зуда [8,9].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), как и кожные покровы, участвует в формировании иммунного ответа у детей раннего возраста, синтезируя IgE- антитела к специфическим эпитопам (участкам белка) того или иного пищевого аллергена. Эти антитела связываются с высокоаффинными IgE-рецепторами на базофилах или тучных клетках ЖКТ. В результате образования данного комплекса и активации рецепторов начинается секреция провоспалительных медиаторов, приводя к развитию воспаления, что необходимо учитывать при индивидуальном обследовании и наблюдении.

При хронизации процесса в воспалительный процесс помимо сохраняющейся активности Th2-клеток включаются Th1-, Th17-и Th22-клетки. Нарушения эпидермального барьера, увеличение сухости и трансэпидермальной потери воды при АД создают условия для трансдермального поступления аллергенов с вовлечением механизмов, приводящих к повреждению кожи и способствующих ранней сенсибилизации организма и инициации воспаления.

Проведенные генетические исследования показали, что преимущественно на первом году жизни ребенка АД развивается у 82% детей, если оба родителя страдают аллергией. В случае, если один из родителей имеет АД, а второй - аллергическую патологию дыхательных путей, АД развивается у 59% детей, если только один из родителей страдает аллергией развитие АД возможно у 56% детей, и у 42% детей, если их родственники первой линии имеют симптомы АД [10,11,12].

Течение заболевания у детей раннего возраста сопровождается ростом продукции общего и специфических IgE у половины пациентов (48,9%). При более тяжелом течении АД наблюдается более высокий уровень общего IgE, особенно при поливалентной сенсибилизации. Сенсибилизация как повышенная чувствительность к определенному аллергену / виду аллергенов, может быть клинически значимой при наличии соответствующих клинических проявлений, а также латентной - при отсутствии симптомов аллергии. Клинические проявления сенсибилизации зависят от ее типа (IgE- и не-IgE-опосредованная формы), шокового органа, свойств аллергена, концентрации специфических IgE (sIgE) к релевантно-

му аллергену (молекулам и эпитопу), возраста и индивидуальных особенностей ребенка, воздействия дополнительных факторов.

Эссудативная форма АД проявляется у детей с периода новорожденности до 2 лет и характеризуется острым воспалением кожи с высыпаниями папул и микровезикул с выраженной экссудацией и мокнутием. Локализация высыпаний - преимущественно на лице, реже на голени и бедрах. При этом на фоне гиперемии и экссудации, инфильтрации и отека отдельных участков кожи выявляются микровезикулы с серозным содержимым, вялой покрывкой, быстро вскрывающиеся с образованием «экзематозных колодцев». Экзематозные папулы и микровезикулы - проявления острого воспалительного процесса - представляют собой бесполостные ограниченные образования в виде мелких узелков (до 1 мм), слегка возвышающихся над уровнем кожи, округлой конфигурации, мягкой консистенции, обычно фокусные, иногда сгруппированные и быстро эволюционирующие. Кроме того, отмечаются выраженный зуд и жжение кожи, болезненность и чувство напряжения. Больной ребенок расчесывает кожу, вследствие чего очаги покрываются серозно-кровянистыми, а при присоединении вторичной инфекции - серозно-кровянисто-гнойными корочками. Расположение очагов поражения кожи симметричное. При ограниченных формах подобные высыпания локализуются чаще на лице в области щек, лба и подбородка, за исключением носогубного треугольника, и симметрично на кистях рук.

При распространенных (диссеминированных) формах АД отмечается поражение кожи туловища, конечностей, преимущественно их разгибательных поверхностей. Для 30% больных АД при эритематозно-сквамозной форме болезни характерны гиперемия, инфильтрация и легкое шелушение кожи без экссудации. Эритематозные пятна и папулы в типичных случаях сначала появляются на щеках, лбу и волосистой части головы и сопровождаются зудом. Обычно эритема усиливается вечером и почти не определяется в утренние часы. Детская стадия АД формируется у детей раннего возраста в период от 2 до 3 лет, может следовать за младенческой стадией без перерыва. При этом на коже менее выражены экссудативные очаги, характерные для младенческой фазы, отмечается значительная гиперемия кожной ткани, ее выраженная сухость и подчеркнутый рисунок, утолщение складок и гиперкерат-

тоз. Наличие складчатого характера поражений свидетельствует об эритематозно-сквамозной форме АД с лихенизацией. В дальнейшем на поверхности кожи преобладают лихеноидные папулы и очаги лихенификации с типичной локализацией в складках кожи. Высыпания локализуются чаще всего в локтевых, подколенных, ягодичных складках, на коже сгибаемых поверхностей локтевых и лучезапястных суставов, тыльной поверхности шеи, кистей и стоп. При этом отмечаются высыпания в виде лихеноидных папул, обильное шелушение, множественные расчесы и трещины кожи – такие проявления определяют как лихеноидную форму АД. В этой стадии АД наблюдается характерное поражение кожи лица, определяемое как «атопическое лицо»: гиперпигментация век с подчеркнутыми складками, шелушение кожи век, вычесывание бровей. У пациентов может отмечаться упорный и мучительный зуд кожи, особенно выраженный по ночам.

Таким образом, к обязательным диагностическим критериям АД относят зуд, типичную морфологию и локализацию поражений кожных покровов, рецидивирующее течение заболевания со склонностью к хронизации, наследственную предрасположенность.

Аллергический контактный дерматит (АКД) – воспалительное заболевание кожи, которое провоцируют аллергены на фоне повышенной чувствительности к химическим раздражающим веществам, полимерам, пищевым веществам, фитопрепаратам. Современные производители лаков, стиральных порошков, чистящих и моющих средств, детской одежды и средств по уходу не всегда могут предусмотреть и нивелировать негативное влияние своей продукции на кожу ребенка. В результате сенсибилизации иммунной системы возникает воспалительная реакция кожи (слизистых оболочек), распространяющаяся за пределы воздействия аллергена: высыпания могут носить диссеминированный, а иногда и генерализованный характер. Особенностью также является наличие у ребенка гиперчувствительности замедленного типа (организм проявляет реакцию не сразу после первого контакта с раздражителями, а спустя некоторое время – от нескольких дней до нескольких недель). В последующем аллергические реакции проявляются чаще и быстрее. Наиболее частыми причинами АКД у детей раннего возраста являются подгузники, моющие средства, несертифицированные средства по уходу, домашние животные, фитопродукция, высокая и

низкая температуры, давление и трение. Типичными симптомами, характерными для этого состояния, являются покраснение кожи, отечность, мокнутие, трещины, появление пузырей различной величины в месте воспаления, что в большинстве случаев сопровождается интенсивным кожным зудом и жжением. Типичная локализация - лицо, руки, шея, паховая область.

Зачастую необходимо проводить дифференциальную диагностику АКД с пеленочным дерматитом, для которого характерны локализованные поражения кожи, соответствующие области соприкосновения кожи с подгузником. Основными проявлениями являются: мацерация, мокнутие, быстрое присоединение вторичной инфекции, чаще грибковой. Нарушение эпидермального барьера происходит за счет изменения pH кожи в щелочную сторону. При пеленочном дерматите отсутствует сенсibilизация вследствие отсутствия конкретного антигена. Выздоровление зависит от соблюдения правил ухода за чувствительной кожей и восстановления эпидермального барьера.

Острые кожные аллергические реакции (ОАР) - распространенная патология, с которой все чаще сталкиваются дети раннего возраста. ОАР часто относят к неотложным состояниям как проблеме, требующую скорее экстренной, чем плановой госпитализации. Причинами ОАР становятся преимущественно продукты питания и лекарственные препараты. По данным публикаций последних лет, распространенность аллергии, обусловленной реакциями немедленного типа на пищевые аллергены, в раннем возрасте составляет 0,1–7,0 %, острая крапивница встречается в 15,3 - 31,0 % случаях и в каждом втором случае сочетается с ангиоотеком. В первую очередь это реакция на продукты растительного происхождения: арахис, соя, лесные орехи, пшеница. Существенную проблему представляет перекрестная аллергия, сопутствующая поллинозу (при употреблении фруктов, орехов, ягод, приправ) [4, 6, 11]. Значимость аллергенов животного происхождения изменяется. У детей раннего возраста причиной ОАР становятся не только продукты животного происхождения: молоко (7,8%), яйца (5,2%), рыба (10,4%), мясные продукты (6,5%). Значительно возросла доля негативного влияния на формирование аллергии раннего употребления сладостей (20,8%), фруктов и ягод, в том числе экзотических (26,4%) и соков из них. У детей раннего возраста в связи с высокой

проницаемостью кишечной стенки и недостаточной активностью ферментов пищевая аллергия как причина ОАР встречается в 3,4-6,8 раз чаще, чем у школьников. ОАР возникают преимущественно у детей с генетической предрасположенностью, мальчики подвержены им в 2,0-2,3 раза чаще [9,10,13].

Аллергенные компоненты обычно содержатся в натуральном продукте, но если аллергены входят в состав продуктов, полученных в результате различных форм переработки или обработки, то распознать и исключить их из употребления намного сложнее. Следует заметить, что часть аллергенов инактивируется в процессе термической обработки, но при этом наличие специфических антител у пациента можно обнаружить в крови или доказать проведением кожных тестов. Однако истинная аллергия, обусловленная иммунными механизмами, встречается намного реже, чем принято думать.

В практической деятельности значительно чаще врач имеет дело с **псевдоаллергическими (параллергия, псевдоаллергия) реакциями (ПАР)**. ПАР могут быть обусловлены употреблением пищи и лекарств, содержащих химические добавки (консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, красители — кармин, тартразин), большое количество гистамина или тирамина или обладающих гистаминолиберирующими свойствами. Причиной ПАР могут стать нарушение всасывания и дезактивации гистамина при снижении активности ферментов печени или повышенный синтез гистамина в кишечнике, чему способствует функциональное несовершенство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей раннего возраста [6,11].

Следует заметить, что от работы ЖКТ в раннем детстве зависит и формирование иммунной (оральной) толерантности — превращения пищевого аллергена в неаллергенную (толерогенную) форму. Таким образом, дестабилизация мембраны тучных клеток (лаброцитов), расположенных в соединительной ткани дермы, подкожной жировой клетчатке, слизистых оболочках ЖКТ, бронхах и по ходу кровеносных сосудов, может быть вызвана как иммунным, так и неиммунным путем. Дегрануляция лаброцитов сопровождается выбросом в экстрацеллюлярную среду готовых, преформированных (вазоактивных аминов — гистамина, серотонина; фактора хемотаксиса гранулоцитов, протеогликанов — гепарина из тучных клеток и хондроитинсульфата из базофилов) или образующихся *de novo* (брадикинина, фактора активации тром-

боцитов, лейкотриенов, простагландинов) медиаторов воспаления, которые вызывают обратимое повышение проницаемости капилляров и клеточных мембран, периваскулярную клеточную инфильтрацию. В результате мы видим у пациента клиническую картину ОАР/ПАР: крапивницу, ангиоотек. Клиническая картина псевдоаллергических реакций схожа с истинными аллергическими реакциями, но при обследовании специфические антитела не обнаруживаются. В клинической практике у детей раннего возраста чаще встречаются локализованные проявления как истинных, так и псевдоаллергических реакций в виде крапивницы, отека Квинке, обострения атопического дерматита [3, 8].

При острой аллергической крапивнице наиболее часто встречается IgE-опосредованный тип иммунных реакций. Симптомы заболевания: уртикарии с четкими границами, с возможной тенденцией к слиянию, размерами от нескольких миллиметров до 10 см в диаметре (гигантские уртикарии), возвышающиеся над поверхностью кожи, исчезающие при надавливании. Высыпания могут сопровождаться зудом.

В большинстве случаев клинические проявления ОАР/ПАР довольно быстро купируются, однако иммунологические изменения сохраняются длительно, аллергия может приобретать характер хронических высыпаний и повторяющихся отеков и возникать на протяжении нескольких месяцев и лет. Следует заметить, что крапивница и отек Квинке нередко являются симптомами (а иногда и предвестниками) заболеваний ЖКТ, гепатобилиарной и урогенитальной систем, зубочелюстной и ЛОР-патологии, а также сопутствуют нейроэндокринопатиям, коллагенозам, онкологическим, паразитарным и инфекционным заболеваниям, для чего необходимо как углубленное обследование, так и персонифицированное медицинское сопровождение с учетом раннего возраста пациента [8, 12, 14].

Существуют особенности аллергодиагностики у детей раннего возраста: необходимо учитывать диету и ее длительность на момент обследования, трудно интерпретировать кожные тесты у детей первого года жизни, при выявлении sIgE в этой возрастной группе значимым может быть даже низкий уровень (0 класс), при этом интерпретация результатов всегда проводится с учетом клинических проявлений. Молекулярная аллергодиагностика с использованием теста Аллергочип ISAC ImmunoCAP или sIgE к

селективным молекулам позволяет определять сенсibilизацию к различным группам аллергенов.

Комплексный подход, включающий ежедневный уход за кожей с применением эмолентов, оказывающих положительное действие на микробиом, наряду с наружной терапией топическими глюкокортикостероидами и ингибиторами кальциневрина, а также элиминационными мероприятиями (при наличии показаний) представляется чрезвычайно важным и эффективным в лечении детей с аллергическими заболеваниями кожи [12, 14].

Ограничения продуктов в рационе питания должны быть адекватными, нельзя исключать продукты, которые ребенок употребляет без клинически значимых реакций. Кроме того, ребенок может реагировать на продукты, которые никогда не ел, при возможной экспозиции вне желудочно-кишечного тракта, трансдермальном или ингаляционном воздействии аллергенов; сенсibilизация в данном случае чаще развивается у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита [4]. При введении каждого нового продукта необходимо оценивать возможные риски. Введение новых пищевых продуктов в домашних условиях запрещено при наличии ранее отмечавшихся симптомов аллергии на коровье молоко, которые значительно повлияли на дыхание (кашель, хрипы или отек горла, удушье), симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (сильная рвота, диарея), возможных симптомов анафилаксии - обморок, слабость, шок; при тяжелых реакциях на следовые количества аллергенов; при плохо контролируемой бронхиальной астме; при множественной пищевой аллергии, если родители не могут придерживаться протокола, отсутствует снижение уровня специфического IgE в динамике, отмечаются высокие уровни sIgE без истории предшествующего воздействия продукта. При введении молочных продуктов, особенно в случае не-IgE-опосредованной аллергии, можно использовать принцип «молочной лестницы».

Своевременная точная диагностика является крайне важной для постановки правильного диагноза, назначения адекватной терапии и достижения контроля над болезнью. В педиатрической практике раннее выявление причинно-значимого аллергена очень актуально, так как позволяет назначить адекватное лечение и повышает шансы предотвратить развитие множественной сенсibilизации [7,10,24]. Ранняя диагностика с целью выявления латентной сен-

сенсибилизации и потенциальной возможности формирования аллергии может являться профилактической в отношении развития «атопического марша» в дальнейшем.

Литература

1. Балаболкин И.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 128 – 135.
2. Баранов А.А. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Хаитов [с соавт.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т.18, № 3. – С. 245 – 263.
3. Барденикова С.И. Особенности клинической картины и течения острых аллергических реакций (крапивницы и отека Квинке) у детей // С.И. Барденикова, С.Ю. Снитко, О.Б. Довгун [с соавт.] // РМЖ. – 2019. – № 1(11). – С. 71 – 76.
4. Васильева Е.А. Пищевая и ингаляционная сенсибилизация при атопическом дерматите / Е.А. Васильева, Ю.Э. Русак, Е.Н. Ефанова // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2021. – № 1. – С.17 – 20.
5. Елисюткина О.Г. Клинические фенотипы и молекулярно-генетическая характеристика эндотипов атопического дерматита: дис. ... докт. мед. наук. М.; 2018. – 21с.
6. Кашинская Т.С. Спектр сенсибилизации при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова, Ю.Ф. Лобанов [с соавт.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т.18, № 4. – С. 286 – 291.
7. Коков Е.А. Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении атопического дерматита у детей // Е.А. Коков, Н.В. Колесникова, Л.Н. Коккова [с соавт.] // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2019. – №3. – С. 11-14.
8. Крапивница у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2018. – 45 с.
9. Левина Ю.Г. Интегративный анализ эпидемиологического профиля клинико-лабораторных маркеров сенсибилизации у детей: результаты поперечного исследования / Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева [с соавт.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т.18, № 2. – С. 118 – 133.
10. Мельникова К.С. Аллергические заболевания в раннем возрасте / К.С. Мельникова, Е.Д. Кувшинова, В.А. Ревякина // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 2. – С.141-145.
11. Мигачева Н.Б. Эволюционные аспекты эпидемиологии, лечения и профилактики атопического дерматита: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Самара; 2020. – 22 с.
12. Намазова-Баранова Л.С. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, А.А. Кубанова [с соавт.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – №15 (3). – С. 279 – 294.

13. Петри А. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие для вузов / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова / А. Петри, К. Сэбин - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. - 216 с.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2015. - 38 с.
15. Фрейдин М.Б. Генетика атопии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова // Вестник ВОГиС. - 2006. - Т. 10, № 3. - С. 492 - 503.
16. Юдина Ю.В. Изменение композиции кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом 1-5 лет: одномоментное исследование / Ю.В. Юдина, А.И. Аминова, А.П. Продеус [с соавт.] // Педиатрическая фармакология. - 2021. - Т.18, № 5. - С. 377-384.
17. Akdis C.A. Global atlas of allergy / C.A. Akdis, I. Agache. - Zurich: EAA-CI, 2014. - 388 p.
18. Bumbacea R.S. Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review) / R.S. Bumbacea, S.L. Corcea, S. Ali [et al.] // Exp Ther Med. - 2020; 20(4): 3554 - 3560.
19. Byrd A.L. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis / A.L. Byrd, C. Deming, S.K.B. Cassidy [et al.] // Sci Transl Med. - 2017; 9(397): eaal4651
20. Chiu C-Y. Sensitization to Food and Inhalant Allergens in Relation to Atopic Diseases in Early Childhood: A Birth Cohort Study / C-Y. Chiu, Y-L. Huang, M-H. Tsai [et al.] // PLoS ONE. - 2014; 9(7): e102809.
21. Eichenfield L.F. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis / L.F. Eichenfield, W.L. Tom, S.L. Chamlin [et al.] // J Am Acad Dermatol. - 2014; 70 (2): 338 - 351.
22. Egawa G. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march / G. Egawa, K. Kabashima // J Allergy Clin Immunol. - 2016;138(2): 350-358.
23. Foolad N. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids / N. Foolad, E.A. Brezinski, E.P. Chase [et al.] // JAMA Dermatol. - 2013;149 (3): 350 - 355.
24. Giannetti A. Influence of Atopic Dermatitis on Cow's Milk Allergy in Children / A. Giannetti, F. Cipriani, V. Indio[et al.] // Medicina (Kaunas). - 2019; 55(8): 460.
25. Iwamoto K. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity / K. Iwamoto, M. Moriwaki, R. Miyake // Allergol Int. - 2019; 68(3): 309-315.
26. Miller D.W. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial / D.W. Miller, S.B. Koch, B.A.Yentzer [et al.] // J Drugs Dermatol. - 2011; 10 (5): 531- 537.

27. Ochoa-Aviles C. Correction: Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city / C. Ochoa-Aviles, D. Morillo, A. Rodriguez [et al.] // PLoS One. – 2020; 15(7): e0236843.

28. Ring J. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) / J. Ring, A. Alomar, T. Bieber // JEADV. Part I. – 2012; 26: 1045- 1060.

29. Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents / R. Sidbury, D.M. Davis, D.E. Cohen [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2014; 71(2): 327 - 349.

30. Sigurgeirsson B. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial / B. Sigurgeirsson, A. Boznanski, G. Todd [et al.] // Pediatrics. – 2015; 135 (4): 597 - 606.

31. Tamagawa - Mineoka R. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors / R. Tamagawa – Mineoka, N. Katoh // Int J Mol Sci. – 2020; 21(8): 2671.

32. Weidinger S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak. – Lancet. – 2016. – P.1109-1122.

Резюме

Бондаренко М.В. Распространенные аллергические поражения кожи у детей раннего возраста.

В последние годы отмечен резкий рост встречаемости аллергических заболеваний (АЗ), в основном в странах с высоким уровнем развития. Особенно отмечен рост распространения АЗ у детей раннего возраста, среди которых наиболее распространены кожные и гастроинтестинальные проявления аллергии. К ним относятся атопический дерматит (АтД), крапивница, желудочно-кишечные проявления, ассоциированные в большинстве случаев с пищевой аллергией, а также контактный аллергический дерматит. Ведущим механизмом развития является иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованные реакции. Выделяют три основных фактора, predisposing к АЗ: генетический, непосредственный контакт с аллергеном и внешние средовые факторы. В статье рассматриваются причины, проявления, методы диагностики и терапии ряда аллергических заболеваний: крапивницы, аллергического контактного дерматита.

Ключевые слова: аллергические заболевания, дети раннего возраста, диагностика, лечение.

Summary

Bondarenko M.V. Common allergic skin lesions in young children.

In recent years, there has been a sharp increase in the incidence of allergic diseases (ADs), mainly in countries with a high level of development. Particularly noted is the increase in the prevalence of AZs in young children, among which cutaneous and gastrointestinal manifestations of allergy are the most common. These include atopic dermatitis (ATD), urticaria, gastrointestinal manifestations associated in most cases with food allergy, as well as contact allergic dermatitis. The leading mechanism of development is immunoglobulin E (IgE)-mediated reactions. There are three main factors that predispose to AZ: genetic, direct contact with an allergen, and external environmental factors. The article deals with the causes, manifestations, therapy and diagnosis of a number of allergic diseases: urticaria, allergic contact dermatitis, insect allergy and some methods of therapy.

Key words: allergic diseases, young children, diagnosis, treatment.

Рецензент: д.мед.н., профессор Г.Н. Давидчук

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ УТЕЧКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТЭКТОМИИ

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

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Введение

Резекции поджелудочной железы, будь то операции при доброкачественных или злокачественных заболеваниях, являются одними из наиболее технически сложных вмешательств, выполняемых хирургами. После резекции поджелудочной железы всегда существует потенциал для развития серьезных осложнений. Одним из наиболее серьезных осложнений после резекции поджелудочной железы является развитие послеоперационной утечки или свища поджелудочной железы (ПОСПЖ), в результате чего пищеварительные ферменты поджелудочной железы просачиваются из протоковой системы органа в перипанкреатическое пространство или полость брюшины через ненормально функционирующие связи (соединения), что приводит к осложнениям. Появляются клинические признаки такие, как боль в животе, лихорадка и общая слабость. Возможно появление абсцесса, сепсиса и кровоизлияния и, следовательно, длительной госпитализации. Важно отметить, что у пациентов с послеоперационным свищем поджелудочной железы (ПОСПЖ) или абсцессом было обнаружено, что смертность в 90-дневный срок составляла 5% (1). Масштабы этого осложнения не являются незначительными; в анализе большого объема литературы по всему миру частота фистулы поджелудочной железы после панкреатодуоденэктомии составила 12,9% и после дистальной панкреатэктомии 13% (2), достигая частоты свищей до 31% при дистальной панкреатэктомии (3).

Принимая во внимание необходимость снижения осложнений, а также возникающую в результате ПОСПЖ значительной заболеваемости и смертности, были предприняты различные методы для предотвращения образования утечек поджелудочной железы и фистулы.

Мы рассмотрим методы предотвращения утечки поджелудочной железы после панкреатэктомии в исторической перспективе.

ПОСПЖ - это любая ненормальная связь между протоковой системой поджелудочной железы и перипанкреатическим пространством, брюшной полостью или другими полостями тела или наружу к коже. Утечка богатой ферментами панкреатической жидкости обычно диагностируется в послеоперационном периоде через чрескожное выделение жидкости, в которой обнаруживается высокое содержание амилазы, или через продолжающийся дренаж жидкости, богатой амилазой, через дренаж, размещенный во время операции.

В прошлом в литературе публиковались различные критерии того, что представляет собой ПОСПЖ; однако в попытке стандартизировать определение ПОСПЖ в 2005 году была проведена конференция международной исследовательской группы (ISGPF) хирургов поджелудочной железы (4). ПОСПЖ был определен консенсусом как дренажный выход любого объема, возникающего в день или после 3-го дня после операции, с содержанием амилазы, по меньшей мере, в три раза превышающим уровень сывороточной амилазы.

Чтобы стандартизировать отчетность о результатах ПОСПЖ, также были определены три степени ПОСПЖ: степень А (тип 1) - это временный свищ, который не оказывает какого-либо клинического воздействия, не задерживает выписку из стационара и лечится замедленным удалением перипанкреатических дренажей. ПОСПЖ степени В (тип 2) требует изменений в клиническом ведении, таких как назначение пациенту полного голодания, введение парентерального питания или повторное установление дренажей, что приводит к задержке выписки из больницы или реадмиссии. ПОСПЖ степени С (тип 3) является наиболее тяжелым и требует значительных изменений в клиническом ведении, таких как уход на уровне отделения интенсивной терапии, чрескожный дренаж брюшных коллекций жидкостей или оперативное повторное исследование для дальнейшего дренирования или попытки восстановления анастомоза. Степень С (тип 3 ПОСПЖ) приводит к значительному увеличению времени госпитализации, а также к увеличению частоты осложнений и возможности смертности (4).

Методы предотвращения утечки поджелудочной железы. Многочисленные испытания с использованием различных оперативных методов и фармакологических средств были проведены для снижения или профилактики ПОСПЖ. RORF.

Оперативные методы конструирования анастомоза

Историческая методика: перевязка протока поджелудочной железы. Исторически создание панкреато-кишечного анастомоза после панкреатодуоденэктомии было чревато утечкой и осложнениями, и поэтому некоторые авторы рекомендовали просто перевязывать проток поджелудочной железы без воссоздания непрерывности желудочно-кишечного тракта в качестве средства профилактики свища. Бруншви́г сообщили о трех случаях перевязки протока поджелудочной железы без образования свища в 1952 году (5), а в большом докладе Goldsmith и его коллег частота ПОСПЖ была эквивалентна между 45 пациентами, получавшими перевязку протока поджелудочной железы, и 34 - анастомозом в тощую кишку (6). Эндокринная дисфункция поджелудочной железы в виде диабета может развиться после перевязки панкреатического протока (7), и с середины 70-х годов 20-го века перевязка панкреатического протока была отменена в пользу восстановления непрерывности протока поджелудочной железы анастомозом с кишечником (8,9).

Методы анастомоза поджелудочной железы тонкой кишкой (ПЕ). В литературе описаны многочисленные методы анастомозирования протока поджелудочной железы в желудочно-кишечный тракт после панкреатодуоденэктомии. Два из преобладающих методов создания ПЕ - это анастомоз проток в слизистую оболочку или метод инвагинации. Вкратце, в методе анастомоза «проток в слизистую оболочку» конец резецированной тощей кишки вводится в брюшинное пространство, прилегающее к поджелудочной железе, ретроколическим путем. Двухслойный анастомоз создается прерывистыми швами из рассасывающегося шовного материала, начиная с заднего ряда серозно-мышечных швов, прикрепляющих тощую кишку к поджелудочной железе (рис. 1). Анастомоз протока поджелудочной железы в слизистую оболочку выполняют до энтеротомии в тощей кишке со вторым кольцевым слоем прерванных швов, принимая обильное количество поджелудочной железы и полную толщину тощей кишки, после чего снова завершают передний слой серозно-мышечных швов прикреплением передней части открытой тощей кишки к капсуле поджелудочной железы. В публикации Z'graggen и его коллег, использующих эту технику, ПОСПЖ был обнаружен у 2,1% из 331 пациента, перенесшего резекцию головки поджелудочной железы (10).

Цель создания инвагинации ПЕ состоит в том, чтобы инвагинировать или «погрузить» весь вырезанный край паренхимы поджелудочной железы в просвет тощей кишки (11). Выполнение инвагинационного анастомоза ПЕ начинается с заднего ряда прерывистых серозно-мышечных швов, приводящих тощую кишку к сближению с панкреатической капсулой (рис. 2). Затем тощую кишку вскрывают и внутренний слой проникающего фиксирующего шва тощей кишки делают через полную толщину её стенки и через паренхиму поджелудочной железы вместе с капсулой, но не касаясь вирунгиева протока. Цель этого манёвра – инвагинировать весь отрезанный край ткани поджелудочной железы в тощую кишку. Затем для завершения анастомоза выполняется передний слой серозно-мышечных швов, «накатывающих» тощую кишку на капсулу поджелудочной железы.

Бергер и его коллеги пытались сравнить показатели ПОСПЖ после ПЕ с использованием техники инвагинации по сравнению с техникой проток-слизистая оболочка для проверки гипотезы о том, что использование техники проток-слизистая ведет к снижению частоты ПОСПЖ (12). С этой целью авторы провели рандомизированное проспективное клиническое исследование в двух учреждениях и рандомизировали 197 пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию по методике инвагинации или протоков в слизистую оболочку. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от того, была ли паренхима поджелудочной железы твердой или мягкой. ПОСПЖ встречался у 17,8% всех пациентов, причем значительно больше ПОСПЖ наблюдалось в группе операций анастомоза протоков со слизистой по сравнению с группой инвагинации (24% против 12%, $P < 0,05$) и с большим количеством ПОСПЖ в мягких железах (27%) чем в твердых (8%). Авторы пришли к выводу, что текстура поджелудочной железы была самой главной детерминантой ПОСПЖ и что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальный метод анастомоза.

Модифицированный метод операции проток в слизистую оболочку ПЕ. Одна из разновидностей метода, на которую стоит обратить внимание, - это техника транспанкреатического U-образного шва с анастомозом проток в слизистую оболочку, описанная Grobmyer, Blumgart и коллегами из онкологического центра Memorial Sloan Kettering и первоначально созданная доктором Лесли Блумгартом. (13).

В этом методе наружный слой полиглактиновых швов сначала вводится на всю толщину спереди-сзади через поджелудочную железу с последующими серозно-мышечными горизонтальными матрасными швами на тощей кишке. Затем снова повторяется задне-передний шов, проходящий через полную толщину поджелудочной железы (рис. 3). Соблюдается осторожность, чтобы не пропустить иглу через проток поджелудочной железы. У-швы еще не завязаны, и затем создается анастомоз проток-слизистая оболочка с тонким прерывистым швом полидиоксаноном. Следующий этап – подтягивание серозно-мышечными швами тощей кишки к передней части поджелудочной железы; однако концы нитей еще не отражаются. Наконец, швы с иглами все еще используются для создания переднего серозно-мышечного «укуса» тощей кишки иглой, проведенной через поджелудочную железу под предыдущими узлами. Швы затем завязывают, таким образом, что весь просвет тощей кишки оказывается над всей окружностью поджелудочной железы.

При анализе 187 пациентов с анастомозами ПЕ, сконструированными по этой методике, авторы сообщают, что общий показатель ПОСПЖ составляет 20,3%; однако большинство из них были типа 1, только 6,9% пациентов с ПОСПЖ типа 2 или 3. Мягкая текстура поджелудочной железы была в значительной степени связана с утечкой, и у пациентов с ПОСПЖ были значительно меньшие диаметры протоков поджелудочной железы по сравнению с пациентами без ПОСПЖ (3 против 4 мм, $P = 0,008$).

Kleespies и коллеги опубликовали свои данные о результатах, используя то, что они называют «анастомозом Блумгарта» после того, как их клиника начала использовать эту технику для ПЕ и отказалась от традиционной техники проток-слизистая (14). Они обнаружили значительное снижение частоты ПОСПЖ при анастомозе Блумгарта (13% против 4%, $P = 0,032$), а также значительное снижение частоты послеоперационных кровоизлияний, осложнений и продолжительности пребывания в ОИТ. Сторонники этой методики утверждают, что транспанкреатические швы сводят к минимуму радиальные силы на анастомозе и что его относительно быстро можно создать и легко обучить врачей.

Техника удаления слизистой для создания ПЕ. Другой метод создания анастомоза ПЕ – это так называемый «связывающий» ПЕ, о котором сообщают Пэн и коллеги (15). Дистальные 3 см петли тощей киш-

ки, предназначенной для анастомоза, выворачиваются, а слизистая оболочка удаляется либо электрокоагуляцией, либо путем местной обработки 10% карболовой кислотой с последующим немедленным промыванием в 75% этаноле и физиологическом растворе (рис. 4). Проксимальные 3 см культи поджелудочной железы затем анастомозируют только со слизистой оболочкой тощей кишки. Обработанные 3 см тощей кишки затем раскатывают и инвагинируют обратно через поджелудочную железу, зашивают на место, и, наконец, кетгутовую петлю обвивают по всей окружности анастомоза в 1 см от края разреза поджелудочной железы. Авторы сообщили об уровне ПОСПЖ 0% после завершения 150 случаев с использованием этого анастомоза, с общей частотой осложнений 31,3% и средним пребыванием в стационаре $19,8 \pm 5$ дней (16). Последующее проспективное исследование, проведенное Пэн и его коллегами, рандомизировало 217 пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию с традиционным анастомозом ПЕ или сворачивающим анастомозом ПЕ (17). Утечка наблюдалась у 8 из 111 (7,2%) обычных пациентов с ПЕ по сравнению с 0 из 106 пациентов со сворачивающим ПЖ ($P = 0,014$), а осложнения были зарегистрированы у 36,9% пациентов с традиционным ПЕ по сравнению с 24,5% пациентов с ПЕ ($P = 0,048$), в том числе 6,3% периоперационная смертность в обычной группе и 2,8% смертности в группе связывания ($P = \text{NS}$). Последующие испытания ПЕ этого типа, проведенные в Европе, не повторили впечатляющую частоту ПОСПЖ. В исследовании «случай-контроль» 22 пациента, связывающего ПЕ, и 25 обычных пациентов с ПЕ не обнаружили различий в частоте ПОСПЖ, с более длительной задержкой заживления ПОСПЖ, а также повышенным уровнем кровоизлияний после панкреатэктомии в группе связывания (18). Аналогичным образом, проспективное исследование в двух учреждениях с 69 пациентами с ПЕ с удалением слизистой по сравнению с 52 пациентами с традиционными ПЕ продемонстрировало значительно более короткое пребывание в стационаре пациентов с обычными ПЕ. Мягкая текстура поджелудочной железы была в значительной степени связана с ПОСПЖ; однако не было обнаружено значительного различия в уровнях ПОСПЖ между связывающими и обычными анастомозами ПЕ (19).

Создание панкреатогастротомии (ПГ). Было также изучено создание анастомоза протоков поджелудочной железы с желудком (ПГ), а не к тощей кишке, с обоснованием того, что анастомоз ПГ легче выполнять и что желудок обладает более надежным крово-

снабжением по сравнению с тощей кишкой. Дополнительное обоснование для ПГ вместо ПЕ в случае резекции головки поджелудочной железы, которая (резекция) простирается влево за срединной линией, заключается в том, что увеличение расстояния может привести к растяжению конечных отрезков тощей кишки с повышенным риском последующей утечки. При резекции и анастомозе с желудком культя поджелудочной железы будет непосредственно примыкать к желудку с возможностью создания анастомоза ПГ без натяжения (рис. 5). При оценке ПГ более раннее сообщение Delcore с коллегами не показало утечек анастомоза в 45 случаях (20), а Mason et al. также сообщали о 0% -ной степени утечки в 38 случаях. (21). Позднее ПГ сравнивали с анастомозом ПЕ в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном Басси и его коллегами, в котором 151 пациент с мягкими поджелудочными железами был рандомизирован с ПГ или сквозными анастомозами ПЕ (22). Фистула поджелудочной железы возникла у 13% пациентов с ПГ и у 16% пациентов с ПЕ; однако послеоперационные скопления жидкости, задержка опорожнения желудка и желчных фистул были значительно меньше в группе ПГ. Аналогичное исследование было проведено Duffas et al. которые рандомизировали 81 пациента с ПГ и 68 пациентов с ПЕ после панкреатодуоденэктомии и обнаружили ПОСПЖ в 16% группы ПГ и 20% в группе ПЕ (23). Авторы пришли к выводу, что тип анастомоза не влияет на развитие ПОСПЖ, и мета-анализом испытаний ПГ и ПЕ установлено, что не было никакого превосходства ни одной из методик, а хирурги должны продолжать использовать методику, к которой они привыкли (24). Интересно, что недавнее проспективное рандомизированное многоцентровое исследование, проведенное Toral и его коллегами из Бельгии, рандомизировавшее 329 пациентов с ПЕ или ПГ после панкреатодуоденэктомии, в котором пациенты были стратифицированы по диаметру протока поджелудочной железы (≤ 3 или > 3 мм), сообщало о значительно большем количестве ПОСПЖ в группа ПЕ, чем группа ПГ (19,8% против 8%, ОШ 2,86, 95% ДИ: 1,38-6,17, $P = 0,002$) (25). Авторы пришли к выводу, что ПГ должен быть предпочтительным анастомозом после панкреатодуоденэктомии, хотя для подтверждения этого потребуются дополнительные данные из многоцентрового международного исследования.

Стентирование протока поджелудочной железы. Стентирование протоков поджелудочной железы во время создания анастомоза было

предложено в качестве метода уменьшения утечки поджелудочной железы и ПОСПЖ, с обоснованием того, что стентирование предотвращает накопление секрета в культе поджелудочной железы и панкреатический анастомоз исключается из прямого контакта с соком поджелудочной железы (26). Это предположение было исследовано в рандомизированно Winter и его коллегами, которые рандомизировали 238 пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию с внутренним стентом или без стенки (27). Пациенты были стратифицированы по структуре остатка поджелудочной железы (мягкая или жесткая), в качестве стентов использовались педиатрические трубки для кормления размером 6 см. В группе с твердой поджелудочной железой у 1,7% пациентов с стентом и у 4,8% пациентов без стента развился ПОСПЖ ($P = 0,4$), а в группе с мягкой поджелудочной железой у 21,1% пациентов со стентом и 10,7% пациентов без стента ($P = 0,1$). Сделан вывод, что внутреннее стентирование протоков поджелудочной железы не влияет на частоту ПОСПЖ.

Дренаж поджелудочной железы с наружными стентами (дренажами) также изучался. В исследовании из Гонконга в 2007 году Roon et al. проспективно рандомизированные 120 пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию с анастомозом протока в слизистую оболочку ПЕ с внешним стента или без (28). У пациентов в стентированной группе частота свищей поджелудочной железы была значительно ниже по сравнению с группой без стентов (6,7% против 20%, $P = 0,032$), а при многофакторном анализе отсутствие стентирования было значительным фактором риска для ПОСПЖ. Авторы выдвинули гипотезу о том, что использование внешних дренажей более полно изолирует секрет поджелудочной железы от анастомоза ПЕ с уменьшенным риском образования утечки.

В Кокрановском обзоре также изучалась эффективность стентов поджелудочной железы в предотвращении ПОСПЖ (29). В общей сложности 655 пациентов были включены в систематический обзор, и авторы обнаружили, что использование внешних, но не внутренних стентов было связано со значительным снижением частоты ПОСПЖ (ОШ 0,33, 95% ДИ: 0,11-0,98, $P = 0,002$). Эти результаты подтверждаются еще одним систематическим обзором литературы и мета-анализа, проведенного Сюн и его коллегами, которые исследовали литературу с января 1973 года по сентябрь 2011 года и включили 1726 пациентов из пяти рандомизированных клинических ис-

следований и 11 нерандомизированных исследований (30). Авторы обнаружили, что размещение внутренних или наружных стентов в протоке поджелудочной железы после панкреатодуоденэктомии не снижает частоту возникновения ПОСПЖ; однако при анализе подгрупп размещение внешних стентов значительно уменьшило частоту ПОСПЖ по сравнению с отсутствием стента (ОШ 0,42, 95% CI: 0,24-0,76, $P = 0,004$ для рандомизированных клинических испытаний и ОШ 0,43, 95% CI: 0,27-0,68, $P < 0,001$ для наблюдательных исследований). Эти последние данные свидетельствуют о том, что если кто-то намеревается стентировать панкреатический анастомоз, следует рассмотреть внешний стент; однако требуется больше данных, чтобы предложить рутинное использование стентов поджелудочной железы, и многие центры полностью отказались от их использования.

Закрытие культи поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии. Утечка поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии возникает примерно у 30% пациентов (31,32), что выше, чем при панкреатодуоденэктомии. Многие исследования были проведены для определения оптимального метода закрытия культи поджелудочной железы с целью предотвращения ПОСПЖ. Двумя основными методами закрытия культи поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии являются ушивание шва в протоке поджелудочной железы или сшивание скобками паренхимы. Ретроспективный анализ Bilimoria et al., в котором авторы рассмотрели данные 126 пациентов из своей клиники, которые перенесли дистальную панкреатэктомию в течение девятилетнего периода, обнаружили, что показатели ПОСПЖ у пациентов, которые перенесли шовное закрытие протока поджелудочной железы, были значительно ниже, чем у пациентов, которым не было сделано закрытие (9,6% против 34%, $P < 0,001$) (33). При многопараметрическом анализе неспособность лигировать проток была в значительной степени связана с утечкой поджелудочной железы (ОШ 5, 95% ДИ: 2-10, $P = 0,001$). Другим наиболее известным методом перерезания поджелудочной железы является использование хирургического степлера. Метаанализ, проведенный Кнабелем и его коллегами в 2005 году, позволил изучить десять статей в мировой литературе (два рандомизированных исследования и восемь наблюдательных исследований), в которых сообщалось о методах снижения ПОСПЖ после дистальной панкреатэктомии (34). Шесть

из десяти исследований сравнивали сшивание вручную и закрытие поджелудочной железы со скобками, и в этом анализе авторы обнаружили тенденцию к снижению ПОСПЖ с использованием степлеров; однако результаты не были статистически значимыми (ОШ 0,66, 95% ДИ: 0,35-1,26, $P = 0,21$).

Учитывая тенденцию к снижению ПОСПЖ при сшивании скобками, Diener и коллеги разработали многоцентровое проспективное исследование DISPACT, в котором пациенты, перенесшие дистальную панкреатэктомию, были рандомизированы на сшивание степлером или сшитыми вручную с первичными результатами ПОСПЖ и смертностью через одну неделю. Авторы предполагали, что стандартизированное закрытие степлером приведет к снижению ПОСПЖ (35). Из 450 рандомизированных пациентов 352 были включены в окончательный анализ (175 сшиты вручную, 177 степлером). Уровень ПОСПЖ в группе сшивателя составил 32% по сравнению с 28% в группе, сшитой вручную, без какой-либо существенной разницы между двумя группами (ОШ 0,84, 95% ДИ: 0,53-1,33, $P = 0,56$). Была одна смерть в группе, сшитой вручную, и ни одной в группе степлеров. Авторы пришли к выводу, что скрепление сшивания не превосходит сшивание вручную для предотвращения ROPF, и действительно данные показывают, что эти методы закрытия имеют эквивалентные показатели по ПОСПЖ.

Учитывая эту эквивалентность, были исследованы другие методы снижения ROPF. Проспективное рандомизированное исследование профилактического стентирования протоков поджелудочной железы с целью снижения ROPF было проведено Frozanpor et al. с гипотезой о том, что более эффективное отведение секрета поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку от линии пересечения поджелудочной железы приведет к снижению ПОСПЖ (36). Всего было проанализировано 58 пациентов (только 29 дистальная панкреатэктомию, 29 дистальная панкреатэктомию со стентом); показатель ПОСПЖ класса B / C ISGPF составил 42,3% в группе стентов и 22,2% в группе без стентов без существенной разницы между ними (ОШ 2,57, 95% ДИ: 0,78-8,48, $P = 0,122$). Снижение сопротивления через сфинктер Одди с помощью стентирования, по видимому, не играет роли в снижении показателей ПОСПЖ.

Различные методы укрепления степлерной линии были предприняты при дистальной панкреатэктомии как средство умень-

шения утечки. В небольшом нерандомизированном исследовании из одного учреждения Jimenez и коллеги сообщили о частоте ПОСПЖ со швами поджелудочной железы, усиленными биоабсорбируемыми опорными рукавами, установленными на степлере. Они сравнили группу из 13 пациентов с 18 контрольными анастомозами (37). Показатели ПОСПЖ были 0% против 39% в контрольной группе ($P = 0,025$). Аналогичный одноцентровый анализ Thaker и соавторах показал значительно более низкую частоту ПОСПЖ с усилением сеткой шва (3,5%) по сравнению с закрытием без сетки (22%, $P = 0,04$) (38). Hamilton et al. обнаружили значительно меньшее количество утечек по классу ISGPF B / C (типы 2 и 3): 1,9% пациентов с усилением сеткой по сравнению с 20% пациентами без сетки ($P = 0,007$) (39).

В настоящее время представляется, что укрепление линии сшивания поджелудочной железы с помощью биоабсорбируемой сетки является возможным методом уменьшения ПОСПЖ, однако одноцентровые результаты все еще требуют подтверждения в форме проспективных рандомизированных исследований с участием нескольких учреждений, предпочтительно при международном сотрудничестве. Точно так же, как строгая методология испытания DISPACT, по-видимому, дала окончательный ответ на вопрос о закрытии сшитыми или сшитыми вручную, так же существует потребность в этой методологии в отношении вопроса о армировании биоабсорбируемой сеткой.

Использование фибринового клея и других местных герметиков. Использование фибринового клея и других кровоостанавливающих средств для наружного применения для герметизации анастомоза и предотвращения ПОСПЖ не увенчались успехом. В 1991 году Крам и его коллеги использовали фибриновый клей, изготовленный из концентрированных факторов фибриногена и свертывания крови, который наносился местно на раны поджелудочной железы, линии шва / шва и анастомозы поджелудочной железы. Авторы сообщили об отсутствии панкреатических свищей, абсцессов или псевдокист в их серии из 15 пациентов (40). D'Andrea в 1994 году 97 пациентов были рандомизированы для интраоперационной фибриновой герметизации поджелудочной железы или без герметизации (41). Фистулы поджелудочной железы развились у 13,9% пациентов, принимавших фибриновый клей, и у 11,1% пациентов, не принимавших фибриновый клей, без существенной разницы между двумя группами.

В более крупном проспективном рандомизированном исследовании фибринового клея, проведенном Lillemoe et al., авторы рандомизировали 125 пациентов, у которых был высокий риск утечки поджелудочной железы (66 пациентов) (42). Показатель ПОСПЖ составлял 26% в клеевом рукаве против 30% в контрольной группе, и между группами также не было различий в продолжительности пребывания в стационаре. Авторы пришли к выводу, что использование фибринового клея не уменьшало частоту ПОСПЖ или других осложнений после панкреатодуоденэктомии. Большой метаанализ, оценивающий эффективность фибриновых герметиков в хирургии поджелудочной железы, систематически оценивал семь исследований, включающих 897 пациентов, и показал, что фибриновые герметики оказали незначительное влияние на развитие ПОСПЖ (43). Авторы пришли к выводу, что фибриновые герметики нельзя рекомендовать при резекции поджелудочной железы.

Внутренняя окклюзия протока поджелудочной железы с помощью абсорбируемого фибринового клея после создания анастомоза протока поджелудочной железы была предложена как способ заживления анастомоза без воздействия обогащенной энзимами жидкости поджелудочной железы, хотя ранние проспективные нерандомизированные исследования не продемонстрировали снижение ПОСПЖ (44). Чтобы решить эту проблему, Sus с коллегами провели во Франции многоцентровое проспективное рандомизированное исследование с резекцией поджелудочной железы с окклюзией фибринового клея или без окклюзии протоков поджелудочной железы (45). Авторы сообщают, что общий показатель ПОСПЖ в их исследовании составил 16%; однако при сравнении фибринового клея с контрольной группой никакой разницы не наблюдалось. Окклюзия фибриновым клеем протока поджелудочной железы, по-видимому, абсолютно не влияет на развитие ПОСПЖ.

Использование аналогов соматостатина. Ингибирующий пептидный гормон соматостатин действует для уменьшения выхода секрета из поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей, хотя период полувыведения короткий (примерно две минуты) (46). Синтетические аналоги соматостатина с более длительным выведением, такие как октреотид (47), были разработаны и использовались в хирургии поджелудочной железы в попытке уменьшить ПОСПЖ, с гипотезой, что сниже-

ние секреции панкреатического сока позволит улучшить заживление анастомозов протока поджелудочной железы и, как следствие, снизить частоту утечки. Использование октреотида было изучено в нескольких рандомизированных проспективных исследованиях в США и Европе. Однако результаты были неоднозначными. Уео и коллеги провели проспективное исследование, в котором пациенты, перенесшие панкреатодуоденэктомию, были рандомизированы на введение физраствора и октреотида 250 мкг подкожно каждые восемь часов, начиная за 1-2 часа до операции и в течение семи дней (48). В конечном итоге 211 пациентов составили всю когорту исследования; ПОСПЖ наблюдался в 9% контрольной группы и 11% в группе октреотида. Авторы пришли к выводу, что октреотид не снижает заболеваемость ПОСПЖ и что это у пустая трата средств для больниц. Сарр и его коллеги из исследовательской группы по поджелудочной железе провели проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование вапреотида аналога соматостатина пролонгированного действия, предполагая, что вапреотид уменьшит осложнения, связанные с поджелудочной железой. 135 пациентов получали вапреотид и 140 - плацебо (49). Не было выявлено существенных различий в осложнениях, связанных с поджелудочной железой, между двумя группами (плацебо 26,4% по сравнению с вапреотидом 30,4%), и авторы пришли к выводу, что вапреотид не дает терапевтического эффекта с точки зрения послеоперационных осложнений. Suc et al. провели многоцентровое проспективное рандомизированное исследование во Франции у 230 пациентов, перенесших панкреатэктомию, с 122 пациентами, рандомизированными с октреотидом, и 108 пациентами с контрольной группой; первичной конечной точкой были все внутрибрюшные осложнения (50). Интраабдоминальные осложнения наблюдались у 22% пациентов с октреотидом по сравнению с 32% пациентов с плацебо; однако этот результат не был статистически значимым, и авторы пришли к выводу, что октреотид нельзя регулярно использовать для уменьшения интраабдоминальных осложнений у пациентов с панкреатэктомией.

Аллен и его коллеги сообщили о своих результатах одноцентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием пассиотида аналога соматостатина длительного действия, который имеет более длительный период полувыведения, чем октреотид, а также более широкий профиль связывания рецептора (51). Пациенты, перенесшие

панкреатодуоденэктомию или дистальную панкреатэктомию, были рандомизированы для введения подкожно пасиреотида по 900 мкг два раза в день, начиная с утра операции в течение семи дней (152 пациента) или плацебо (148 пациентов). Первичной конечной точкой была частота утечки поджелудочной железы 3 степени, фистулы или абсцесса, указывающая на необходимость рентгенологического, эндоскопического или хирургического вмешательства, а вторичной конечной точкой была степень В или С ПОСПЖ. В общей сложности 15% пациентов достигли первичной конечной точки; однако первичная конечная точка была значительно ниже в группе пасиреотида по сравнению с плацебо (9% против 21%, ОШ 0,44, 95% ДИ: 0,24-0,78, $P = 0,006$). В группе пасиреотидов 7,9% пациентов имели ПОСПЖ степени В (тип 2), а ноль - степени С (тип 3), по сравнению с 16,9% степени В / С в группе плацебо, $P = 0,02$; частота побочных эффектов была одинаковой между двумя группами. Пасиреотид значительно снижает риск возникновения послеоперационной фистулы / утечки / абсцесса и может сыграть роль в профилактике ПОСПЖ в будущем.

Таблица 1

Основные исследования по оценке осложнений ПОСПЖ

Исследование	Тип анастомоза	N	ПОСПЖ	Выводы
Berger, 2009	Проток-к-слизистой Инвагинация ПЕ	100 97	12 (12%) 23 (24%)	Больше ПОСПЖ у больных ПЕ с инвагинацией
Grobmyer, 2010	ПЕ по Blumgart (проток-к-слизистой)	187	13 (6,7%) Тип 2 и 3)	
Kleespies, 2009	ПЕ проток-к-слизистой ПЕ по Blumgart	90 92	12 (13%) 4 (4%)	Меньше ПОСПЖ при операции по Блумгарту
Peng, 2007	Удаление слизистой ПЕ с инвагинацией	111 106	0 8 (7.5%)	Меньше ПОСПЖ при удалении слизистой
Maggiori, 2010	Удаление слизистой ПЕ с инвагинацией	22 25	8 (36%) 7 (28.3%)	Нет различий

Bassi, 2005	ПГ ПЕ	69 82	9 (13.0%) 13 (16%)	Нет различий в частоте ПОСПЖ
Topal, 2013	ПГ ПЕ	167 162	13 (8%) 33 (19.8%)	При ПГ меньше ПОСПЖ
Winter, 2006	Стент протока Без стента	58 63	Твердая 1,7% Мягкая 21.1% Твердая 4.8% Мягкая 10.7%	Нет различий в частоте ПОСПЖ
Poon, 2007	Наружный стент Без стента протока	60 60	4 (6.7%) 12 (20%)	Наружный стент снижает частоту ПОСПЖ
Yeo, 2000	Октреотид Без октреотида	104 107	11 (9%) 10 (11%)	Нет различий ПОСПЖ
Allen, 2014	Pasireotide Без пасиреотида	152 148	9% 21%	Pasireotide снижает частоту ПОСПЖ

Выводы

Послеоперационная утечка поджелудочной железы и фистула являются основным источником заболеваемости и смертности после резекции поджелудочной железы. В проведенных испытаниях для определения методов снижения ПОСПЖ (Таблица 1), однако, ни один из методов, как было показано, не являлся окончательно решающим проблему. На самом деле, одним из основных факторов, определяющих ПОСПЖ, является фактор, над которым хирург имеет очень мало контроля, то есть, состояние самой паренхимы поджелудочной железы. Хирурги должны продолжать использовать анастомотическую технику протоков поджелудочной железы, с которой они наиболее знакомы. В настоящее время нет никаких доказательств для регулярного использования стентов или местных герметизирующих продуктов. Для закрытия культи поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии шитое закрытие в сочетании с биоабсорбируемой сетчатой опорой может представлять собой надежный метод снижения ПОСПЖ, однако в настоящее время отсутствуют качественные данные из

многоцентровы проспективных исследований. В будущем новые аналоги соматостатина могут играть роль в снижении ПОСПЖ, но без сомнения, тщательная хирургическая техника и внимание к деталям останутся краеугольными камнями уменьшения утечки поджелудочной железы и заболеваемости / смертности пациентов.

Литература

Список источников находится в редакции и на сайте.

Резюме

Бондаренко В.О., Семикоз Н.Г., Балацкий Е.Р. Методы профилактики утечки поджелудочной железы после панкреатэктомии

Резекции поджелудочной железы являются одними из наиболее технически сложных операций, выполняемых хирургами, и послеоперационные панкреатические фистулы (POPF) не являются редкостью, развиваясь приблизительно в 13% панкреатодуоденэктомий и 30% дистальных панкреатэктомий. В течение многих лет проводились многочисленные испытания различных оперативных методов создания панкреатического протокового анастомоза. Ни одна методика панкреатического протокового анастомоза не продемонстрировала превосходства в снижении частоты ПОСПЖ. Относительно методов формирования культи поджелудочной железы после дистальной панкреатэктомии ни одна техника не имела преимуществ в предотвращении ПОСПЖ. Мы рассмотрели дополнительные методы для уменьшения ПОСПЖ, такие как стентирование протоков поджелудочной железы, использование различных биологических клеев и использование препаратов, аналогичных соматостатину. Оптимальные методы для уменьшения ПОСПЖ не разработаны.

Ключевые слова: панкреатодуоденэктомия; дистальная панкреатэктомия; утечка поджелудочной железы; послеоперационный свищ поджелудочной железы; профилактика.

Summary

Bondarenko N.V., Semikoz N.G., Balatsky E.R. Methods for preventing pancreatic leakage after pancreatectomy.

Pancreatic resections are some of the most technically challenging operations performed by surgeons, and postoperative pancreatic fistulas (POPFs) are not uncommon, developing in approximately 13% of pancreatoduodenectomy and 30% of distal pancreatectomy. For many years, numerous tests of various surgical methods for creating pancreatic ductal anastomosis have been conducted. None of the pancreatic ductal anastomosis techniques have demonstrated superiority in reducing the incidence of POPF. Regarding the methods for the formation of a pancreatic stump after distal pancreatectomy, not a single technique had the advantage of preventing POPF. We looked for additional methods to reduce POPF level, such as stenting the pancreatic ducts, using various biological adhesives, and using drugs similar to somatostatin. As for now, no optimal methods to reduce POPF are not developed.

Key words: pancreatoduodenectomy, distal pancreatectomy, pancreatic leakage, pancreatic postoperative fistula (POPF), prevention.

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

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА
ПРИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ,
ЗЛУОПOTРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ**

**Т.А. Ветчинникова, Ю.В. Сидоренко, Л.Н. Иванова,
Е.А. Луговсков**

ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Со всей уверенностью можно заявить о крайне высокой распространенности в мире как злоупотребления алкоголем, так и соматической патологии и смертности, связанной с этим злоупотреблением [1]. По данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России число обратившихся за наркологической помощью с психотическими расстройствами, связанными с употреблением алкоголя в 2018 году составило около 1,4 млн. человек. Не смотря на значительное снижение количества лиц, состоящих на учете с такой патологией (почти в 2 раза за последние 15 лет) нельзя уменьшать интенсивность работы в данном направлении.

С химической точки зрения, алкоголь – это двухатомный спирт. Такое органическое соединение (углеводород), в котором атом водорода замещен водным остатком. Он хорошо растворяется как в воде, так и в жирах и, соответственно, легко проникает во все ткани организма и через тканевые барьеры. Способность растворяться в жирах позволяет этанолу встраиваться в клеточные мембраны. В результате этого, с одной стороны, изменяется их структура, с другой – нарушается функция встроенных в мембраны белков. Прежде всего подвергаются изменениям белки-рецепторы, белки-переносчики и мембрансвязанные ферменты. Алкоголь изменяет структуру липидного бислоя, повышает его проницаемость, текучесть (Ашмарин И. П., 1996). Этанол является универсальным цитоплазматическим ядом, этим объясняется механизм его повреждающего действия. [2]

Большую опасность для здоровья населения представляет коморбидность – развитие связанных с алкоголизмом соматических, невро-

логических и психических заболеваний [3]. Патологии, обусловленные хронической алкогольной интоксикацией, очень многочисленны. По оценкам экспертов, соматические заболевания у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, встречаются в 12 раз чаще, чем в популяции [4].

Поэтому часто в клинической практике врачи встречаются с патологией внутренних органов в сочетании с алкоголизмом. Длительное злоупотребление алкоголем приводит к необратимым изменениям внутренних органов. Для таких изменений выделен специальный термин: алкогольная поливисцеропатия – комплекс соматических заболеваний, причиной которых является токсическое влияние алкоголя в условиях хронической алкогольной интоксикации. Происходящие токсические изменения практически во всех органах и системах организма объясняются химическими свойствами алкоголя и особенностями его биотрансформации [2].

Существует распространенное представление о том, что алкоголь предохраняет сосуды от атеросклероза. Однако в многочисленных исследованиях показано, что хроническая алкогольная интоксикация является независимым фактором риска гипертонической болезни (ГБ) [5].

По данным Федеральной службы государственной статистики 36,5 млн. человек страдают патологиями системы кровообращения, причем значимую часть составляет ГБ. Еще одна значимая патология внутренних органов - хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и значительно усугубляют клиническую картину и прогноз [6]. Очень часто пациенты, злоупотребляющие алкоголем, являются курильщиками. Согласно статистике, курят 63% взрослого населения. Во многих случаях курение является причиной развития ХОБЛ, включая эмфизему и хронический бронхит [7].

По данным Мостового Ю.М. и Распутиной Л.В., сочетание ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии среди лиц, находящихся на стационарном лечении в различных отделениях терапевтического профиля, достигает 10,2%, наиболее частой является комби-

нация ХОБЛ и ГБ (до 90%) [8]. По данным ретроспективного анализа медицинских карт стационарных пациентов с ХОБЛ патологию сердечно-сосудистой системы устанавливают в 51,7% случаев. Частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ХОБЛ увеличивается с возрастом и имеет тесную связь с полом: отмечается увеличение количества мужчин, которые имеют сочетание ХОБЛ и ГБ [9]. Известно, что синхронное течение ХОБЛ и ГБ сопровождается синдромом «взаимногоотягощения», который приводит к более ранней инвалидизации и смерти больных [10]. Если при этом пациент злоупотребляет алкоголем, прогноз значительно ухудшается, заметно снижается качество жизни.

Также доказано, что есть тесная взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и количеством потребляемого алкоголя. В результате эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, выявлена связь прогрессирующего увеличения АД или более высокой распространенности АГ с повышением количества потребляемого алкоголя. Установлено, что количество потребляемого алкоголя является предиктором повышения АД и развития ГБ в будущем [11, 12]. Повреждающее вмешательство экзогенного этанола в метаболические процессы указывает направление поиска средств для коррекции многочисленных нарушений обменных процессов. Важной точкой приложения является работа антиоксидантной системы клеток в условиях наличия у пациента алкогольной зависимости [13].

Коморбидность всегда требует назначения большого количества медикаментов, что увеличивает риск развития побочных эффектов или привести к полипрагмазии [14, 15]. В комплексной терапии совокупности описанных патологий с большим успехом используется этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол).

Сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина был синтезирован в начале 1980-х гг. в ГУ НИИ Фармакологии РАМН Смирновым Л.Д. и Кузьминым В.И. Под руководством академика РАМН Вальдмана А.В. были выявлены его фармакологические эффекты, проведено изучение механизма действия (Воронина Т.А., Середенин С.Б., Еременко А.В., Лукьянова Л.Д., Неробкова Л.Н., Гарибова Т.Л. и др.), выполнены доклинические исследования по токсикологии (Любимов Б.И.) и фармакокинетике (Сариев А.К., Жердев В.П.), определен товарный знак, осуществлена регистрация препарата в МЗ СССР, проведены первые

клинические испытания (Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А и др.), осуществлено внедрение препарата в медицинскую практику [16]. Оригинальный препарат называется Мексидол.

В Российской Федерации зарегистрировано 11 генериков: Мексикор, Мексиприм, Нейрокс, Мексифин, Армадин, Астрокс, Медомекс, Мексидант, Мексилек, Мексипридол, Эврин.

Препарат обладает обширным спектром фармакологических эффектов, которые реализуются, по меньшей мере, на двух уровнях - нейрональном и сосудистом. Этилметилгидроксипиридина сукцинат оказывает антиоксидантное, мембранопротекторное [17], антигипоксантающее, анксиолитическое [18], антистрессорное, противоалкогольное [19], противосудорожное, нейропротективное, ноотропное, мнестическое, нейропсихотропное, кардиопротективное, антиатеросклеротическое, антиагрегантное, противопаркинсоническое, вегетотропное действие [20].

Антигипоксантающий, антиоксидантный и ноотропный эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината способствуют улучшению состояния пациентов с цереброваскулярной патологией. Проведенные клинические исследования показывают, что в комплексной терапии вегетативных и нейропсихологических расстройств, ишемических заболеваний головного мозга, в сосудистой хирургии, терапии и реабилитации пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, при нейродегенеративной патологии, а также инфекционных нейропатиях будет эффективна последовательная схема применения препарата (сначала парентерально: внутривенно или внутримышечно, затем перорально) [21].

Эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината является дозозависимой. Это учитывается в терапии коморбидных патологий. Поэтому рекомендуется последовательная схема применения препарата: 500- 1000 мг/сутки внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней с переходом на таблетированную форму 750 мг/сутки до 2 месяцев. Соблюдение такой схемы позволяет полностью раскрыть терапевтический потенциал препарата и значительно повысить эффективность терапии. Для большего удобства приема пациентами с коморбидными заболеваниями выпущен препарат с двойной дозировкой (250мг), которая позволяет принимать 3 таблетки в сутки вместо 6 и этим повышает приверженность больных к лечению [22].

Одним из важнейших эффектов этилметилгидроксипиридина сукцината считается антигипоксанта́ный. Такое действие связано с сохранением эритроцитов и стимулированием метаболизма митохондрий. Даже однократный прием препарата в дозе 100 мг/кг перед острым стрессом предотвращает снижение уровня железа в сыворотке крови [23], что указывает на повышение сохранности структуры эритроцитов. При применении этилметилгидроксипиридина сукцината в модели острой гипоксии у крыс [24] повышались устойчивость митохондрий и антиоксидантный ресурс крови.

Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинации с ингибитором аргиназы L-норвалином оказывало выраженное эндотелиопротективное действие на модели дефицита оксида азота (NO). Это выражалось в увеличении продукции NO и эндотелийзависимой вазодилатации [25].

Достоверный терапевтический эффект этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний доказали клинические исследования [26, 27, 28]. Результатами подтверждено, что препарат проявил эффективность при лечении невротических и неврозоподобных расстройств, различных патологических состояний при алкоголизме, в том числе абстинентного синдрома.

Значительным преимуществом этилметилгидроксипиридина сукцината является широкий спектр его фармакологического действия и малотоксичность. Следует отметить практическое отсутствие побочных эффектов (типичных для некоторых «стандартных» нейропсихотропных препаратов), седативного, возбуждающего, миорелаксантного, и эйфоризирующего действия [29].

Антиатерогенное действие этилметилгидроксипиридина сукцината реализуется благодаря способности ингибировать перекисное окисление липидов, повышать антиоксидантный ресурс плазмы, препарат оказывает липидкорректирующее влияние на соотношение про- и антиатерогенных фракций липидов крови, снижая уровень холестерина ЛПОНП, ЛПНП и ТГ, при одновременном повышении ХС ЛПВП [9], тем самым тормозит атерогенез [29].

Антикоагулянтное и противовоспалительное действие этилметилгидроксипиридина сукцината, вероятно, связано с модуляцией метаболизма простагландинов [30].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат достоверно продемон-

стрировал антигипертонические свойства. Такие наблюдения были зарегистрированы как в ходе проведения монотерапии, так и в сочетании с антигипертоническими средствами. Результаты исследования [31], в которое были включены мужчины с умеренной АГ, работающие в условиях крайнего Севера, которые в течение 2 нед получали монотерапию этилметилгидроксипиридина сукцинатом, показали не только антигипертонические свойства препарата, но и улучшение структурного и функционального состояния эритроцитов. Еще в одном исследовании [32] пациенты, принимали гипотензивную терапию в сочетании с этилметилгидроксипиридина сукцинатом. В результате лечения отмечали более раннее купирование головных болей, головокружения, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение памяти и концентрации внимания и отсутствие слабости в ногах по сравнению с контрольной группой. Гипотензивное действие этилметилгидроксипиридина сукцината также было установлено [33] при лечении пациентов молодого возраста с АГ I-II степени. Препарат применялся в комбинации с биспрололом, в итоге наблюдалась более эффективная коррекция АД [34].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат способствует снижению депрессивной симптоматики на фоне АГ. У пациентов с умеренно выраженными тревожными расстройствами с сопутствующей АГ препарат оказывал транквилизирующее действие. Следует отметить преимущество то, что анксиолитический эффект этилметилгидроксипиридина сукцината не влияет на быстроту и скорость реакции, прием препарата не сопровождается миорелаксацией, не вызывает зависимости [35].

За создание и внедрение этилметилгидроксипиридина сукцината в лечебную практику группе ученых (Дюмаев К.М., Бурлакова Е.Б., Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Жестков В.П., Сернов Л.Н., Верещагин Н.В., Суслина З.А., Миронов Н.В., Шмырев В.И., Федин А.И., Князев Б.А., Авакян Э.А., Лопатухин Э.Ю.) была присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники за "Создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний" (№ 4861, 2003) [16].

По данным Сидоренко Ю.В. включение этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинации с галавитом оказывало благоприятное действие

как по клиническим, так и по функционально-морфологическим критериям, а также позитивно влияло на основные патогенетические звенья ХОБЛ, сочетанной с ишемической болезнью сердца на фоне посттравматического стрессового расстройства, в результате чего была достигнута более стойкая, чем после предыдущих курсов лечения, ремиссия сочетанной патологии и существенное улучшение качества жизни [9].

Выводы

Принимая во внимание общность механизмов патогенеза при злоупотреблении алкоголем, развитии ХОБЛ и АГ, а также известные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината при данных патологиях, выявленные в многочисленных исследованиях, стоит предположить, что применение этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексном лечении данной коморбидной патологии весьма обосновано и может быть использовано в дальнейших клинических исследованиях.

Литература

1. Остроумова, О. Д., Саперова, Е. В. Алкоголь и артериальная гипертония. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (1), С. 79-82.
2. Говорин Н. В., Сахаров А. В. Алкогольное бремя соматического стационара. Томск: Иван Федоров, 2010. С. 26-27.
3. Огурицов П. П., Нужный В. П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. М., 2001. С. 18.
4. Кошкина Е. А., Павловская Н. И., Ягудина Р. И. и др. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в России. Наркология. 2009; 11 (95): 24-31.
5. Верткин А. Л., Цыганков Б. Д., Москвичев В. Г. Гендерспецифические аспекты алкогольбусловленных соматических заболеваний. Терапевт. 2008. № 7. С. 60-68.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017 // www.goldcopd.com.
7. de Marco R, Accordini S, Marcon A et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183:891-97.
8. Мостовой Ю. М., Распутіна Л. В., Довгань А. О., Овчарук М. В. Проблема коморбідних станів у національній угоді з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із позиції власного досвіду. Буковинський медичний вісник. 2014;18 (3):221-24.

9. Сидоренко Ю.В. Влияние комбинации галавита и мексикора на морфологические показатели состояния дыхательных путей у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства. *Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова*. 2019; 17 (3):8-13.

10. Амосова К. М., Конопльова Л. Ф., Січінава Д. Ш. Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Український пульмонологічний журнал*. 2009;2: 22.

11. Marmor M.G., Elliott P., Shipley M.J. et al. Alcohol and BP: the INTERSALT study. *BMJ* 1994; 308:1263-1267.

12. Чазов Е. И., Чазова И. Е., редакторы. *Руководство по артериальной гипертензии*. М.: Медиа-Медика; 2005.

13. Мицуля Т. П., Мороз Д. И., Диденко К. Н. Оценка воздействия этилметилгидроксипиридина сукцината на показатели обмена глутатиона при моделировании алкогольной зависимости. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;7:55-8.

14. Фадєєнко Г. Д., Гріднєв О. Є., Несен А. О. та ін. *Український терапевтичний журнал*. 2013; 1:102-7.

15. Di Napoli P., Taccardi A. A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2005; 91: 161-5.

16. Воронина Т. А. Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009; 180(6):1-4.

17. Воронина Т. А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза. *Фармация и фармакология*. 2015; 3(5): С. 8-17.

18. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрава РФ*. М.: Ремедиум; 2000.

19. Гофман А. Г., Кожина Т. А., Крылов Е. Н. Применение антиоксидантов в качестве средств купирования алкогольного абстинентного синдрома. Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М. 1997.

20. Воронина Т. А., Капица И. Г., Иванова Е. А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):70-73.

21. Громова О. А., Торшин И. Ю., Стаховская Л. В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;118(10):97-107.

22. Щепанкевич Л. А., Николаев Ю. А., Долгова Н. А. и др. Оптимизация липидсодержащей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):42-45.
23. Девяткина Т. А., Важничая Е. М., Олейник Н. А. Регуляторное действие мексидола на уровень гемоглобина при остром стрессе. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007;70(5):24-26.
24. Gonchar OA, Steshenko NN, Mankovskaya IN, Frantsuzova SB. Correction of the mitochondrial dysfunction in rat myocardium during oxidative stress caused by hypoxia. General Pathology and Pathological Physiology. 2010;5(3):44-48.
25. Коновалова Е. Л., Черноморцева Е. С., Покровский М. В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией L-норвалина и Мексидола. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012;17:4-1(123): 175-181.
26. Спасенников Б. А. Применение Мексидола в терапии церебрального инсульта. NovaInfo.Ru. 2017;2(58):400-416.
27. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016;14(1):63-70.
28. Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86-90.
29. Девяткина Т. А., Коваленко Е. Г., Смирнов Л. Д. Влияние мексидола на развитие экспериментального пероксида атероартериосклероза. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1993;56(1):33-35.
30. Лозникова С. Ж., Суходола А. А., Щчарбина Н. Ю. и др. Влияние магния, ацетилсалициловой кислоты и эмоксипина на агрегацию тромбоцитов. Биофизика. 2014;59(6):1108-1112.
31. Vershinina AM, Gapon LI, Shurkevich NP et al. Efficacy of emoxipin in treatment of arterial hypertension in the Far North. Klin Med(Mosk). 1999;77(12):43-46.
32. Картина Н. П. Опыт применения Мексидола в лечении артериальной гипертензии у пациентов с дорсопатиями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;1:146-153.
33. Булахова Е. Ю. Использование препарата «Мексидол» для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006;1:101-103.
34. Громова О. А., Торшин И. Ю., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(10):97-107.

35. Аристова И. В. Коррекция эмоциональных нарушений у больных с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(11):88-90.

Резюме

Ветчинникова Т.А., Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Луговсков Е.А. *Перспективы применения этилметилгидроксипиридина сукцината при кардиореспираторной патологии у лиц, злоупотребляющих алкоголем.*

В статье рассмотрены вопросы применения этилметилгидроксипиридина сукцината при гипертонической болезни, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Собраны мнения многочисленных авторов. Показана высокая эффективность препарата в комплексном лечении коморбидной патологий.

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

Summary

Vetchinnikova T.A., Sydorenko Yu.V., Ivanova L.N., Lugovskov E.A. *Prospects for the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate in cardiorespiratory pathology in people who abuse alcohol.*

The article discusses the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate in hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease in patients who abuse alcohol. The opinions of numerous authors are collected. The high efficacy of the drug in the complex treatment of comorbid pathologies has been shown.

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

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

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Р. Миминошвили,
К.С. Зубрицкий, Ю.С. Паламарчук

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

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (Д 2-го типа) является ведущим метаболическим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В структуре смертности пациентов с СД2 типа доминируют сердечно-сосудистые причины, при чем около 50% смертей приходится на внезапную сердечную смерть [7]. Формирование диабетической автономной нейропатии, диабетической хронической болезни почек, гиперкоагуляции и повышенного риска тромбообразования, обструктивного апноэ сна, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции, лекарственных препаратов, в том числе и некоторых гипогликемических, определяют комплексность механизмов кардиальной патологии у такой категории больных [2-3, 5].

Изучение гендерных механизмов формирования дисфункции миокарда в условиях метаболических нарушений является актуальным направлением исследований в современной кардиодиабетологии. С одной стороны, это обусловлено стремительным увеличением распространенности такой патологии, а, с другой, появлением новой информации о гендерных различиях течения, лечения и прогноза диабетических пациентов [4].

Цель исследования заключалась в анализе гендерных особенностей морфофункционального состояния сердца в условиях метаболических нарушений.

Материал и методы исследования

В исследование включены 70 пациентов СД 2-го типа (42 мужчины и 28 женщин) в возрасте $43,7 \pm 0,5$ лет с длительностью заболевания $4,2 \pm 0,16$ года (табл. 1).

Критериями включения в исследование были: СД 2-го типа с

инсулинрезистентностью (индекс НОМА>2,77) и гиперинсулинемией, среднетяжелое течение диабета, метаболический синдром, миокардиальная дисфункция вследствие хронических форм ИБС или перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда.

Таблица 1

Характеристика больных разного пола

Характеристика	Всего (n=70)	Мужчины (n=42)	Женщины (n=28)
Средний возраст (M±m, годы)	49,8±0,3	47,8±0,4	52,1±0,2*
Возраст в дебюте СД, (M±m, годы)	45,7±0,3	44,5±0,7	47,9±0,3*
Длительность СД, (M±m, годы)	4,6±0,5	4,4±0,2	4,9±0,4*
Наличие клинических проявлений ХСН на момент обследования, абс, %	29(41,4%)	18(42,8%)	11(39,3%)*
Дебют ХСН, абс (%):			
- до СД	7(10,0%)	6(14,3%)	2(7,1%)*
- после СД	22(31,4%)	12(28,6%)	9(32,1%)*

Примечания: в таблице 1 приведен % по отношению к числу пациентов в каждом столбце; * - различия аналогичных показателей у мужчин и женщин статистически достоверны.

Критериями исключения (не включения) из исследования являлись: гипертензивное сердце, другие (не ишемические) причины ХСН (микседематозный, воспалительный, анемический, медикаментозно индуцированный, токсический и пр.), 2–5-я стадии хронической болезни почек (диабетической нефропатии), «тяжелая» ХСН (функциональный класс IV по NYHA), беременность, вторичные причины и варианты диабета (стероидный, панкреатогенный и пр.), диабет 2-го типа на инсулине.

Верификацию СД проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999 г.) и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению диабета (2015).

Инсулинрезистентность устанавливали с помощью гомеостатической модели НОМА (НОМА-IR, ед.) по формуле: инсулин натощак (мЕД/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. При индексе

НОМА>2,77 пациентов считали инсулинрезистентными.

Сонографическое исследование сердца проводили при помощи универсального сонографа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай из трансторакального доступа по стандартной методике.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Достоверность различий одноименных количественных показателей у представителей разного пола при нормальном распределении оценивалось при помощи парного t - критерия. Влияние факторов на морфофункциональные процессы оценивали при помощи критерия Вилкоксона (W). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Клинические гендерные особенности дисфункции миокарда при СД 2-го типа у женщин характеризовались статистически значимым ($p<0,05$) более старшим средним возрастом, возрастом в начале заболевания, а также длительностью диабета (см. табл. 1). У мужчин значимо чаще ($p<0,05$) имели место клинические проявления миокардиальной дисфункции на момент включения в исследование. У них же двукратно чаще ХСН установлена до диагностики диабета, в то время, как у женщин, напротив, диабет чаще опережал во времени развитие миокардиальной дисфункции.

При анализе морфофункционального состояния сердца у представителей разного пола оказалось, что у женщин толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) и задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСПЖд) статистически достоверно ($p<0,05$) превосходила аналогичные показатели у мужчин (табл. 2).

Напротив, у мужчин размеры левого предсердия (ЛПр) были достоверно ($p<0,05$) больше, а степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу (ΔS ЛЖ) - меньше, чем у женщин. У мужчин конечносистолический и конечнодиастолический объемы (КСО и КДО соответственно) оказались достоверно ($p<0,05$) больше, чем у женщин. Напротив, ударный объем левого желудочка (УО) и фракция его выброса (ФВ) в мужской категории достоверно ($p<0,05$) уступали женской. Гендерные различия также касались и наличия, и степени выраженности уплотнения митрального и аортального клапанов, тяжести митральной регургитации и выраженности гипер-

трофии, левопредсердной дилатации, нарушений систолических и диастолических характеристик левого желудочка, а также акинетических постинфарктных изменений (табл. 3).

Таблица 2

Показатели морфофункционального состояния сердца у больных ХСН с СД 2-го типа разного пола (М±m)

Показатели	Пол	
	мужчины (n=42)	женщины (n=28)
МЖПд, см	1,39±0,02	1,44±0,03*
ЗСЛЖд, см	1,79±0,01	1,86±0,02*
ЛПр, см	4,26±0,08	4,12±0,03*
ΔS ЛЖ, %	26,0±1,2	29,5±1,18*
КСО, мл	59,14±2,19	56,02±2,1*
КДО, мл	132,7±2,24	129,2±2,3*
УО, мл	75,43±2,29	78,70±2,06*
ФВ, %	59,19±1,28	65,14±1,27*

Примечания: * - различия аналогичных показателей у мужчин и женщин статистически достоверны.

На показатели, отражающие систолические параметры левого желудочка у мужчин оказывали достоверное влияние ($p<0,05$) размеры левого предсердия ($W=2,2$, $p=0,04$), а также присутствие и тяжесть гипертензивного синдрома ($W=8,3$, $p=0,005$). У женщин на систолическую функцию левого желудочка достоверно влияли ($p<0,05$) присутствие и тяжесть гипертензивного синдрома ($W=3,8$, $p=0,009$), а также длительность диабета ($W=2,9$, $p=0,03$). Ни у мужчин ($W=0,6$, $p=0,37$), ни у женщин ($W=1,1$, $p=0,17$), использование гликлазида как одного из базисных и часто применяемых на практике противодиабетических препаратов, не оказывало значимого влияния ($p\geq 0,05$) на систолическую функцию левого желудочка.

Несмотря на то, что патогенетическая общность миокардиальной дисфункции и диабета 2-го типа во многом обусловлена комплексом взаимосвязанных и взаимозависимых механизмов: эндотелиальной дисфункцией на ранних этапах, а также дислипидемией и гиперкоагуляцией – на более поздних, доминирующее значение все же принадлежит так называемому глюкозотоксическому воздействию, именно на кардиальные и эндотелиальные

структуры [6]. К дополнительным механизмам кардиометаболической общности относятся: торможение утилизации глюкозы мышечной тканью, активацию печеночного глюконеогенеза, постоянную гиперкатехолемию. С патогенетической точки зрения, основным направлением их негативного воздействия является более агрессивное течение атеросклероза с ускоренным формированием ИБС, ишемической кардиомиопатии с клинически значимыми признаками ХСН [5].

Таблица 3

Гендерные отличия морфофункциональных показателей у больных ХСН с СД 2-го типа

Морфофункциональные показатели	Пол	Критерий достоверности и уровень достоверности гендерных отличий	
		χ^2	p
Уплотнение митрального клапана	Ж	3,6	0,04
Уплотнение аортального клапана	Ж	3,9	0,02
Митральная регургитация	М	8,7	0,002
Аортальная регургитация	М	0,9	0,33
Гипертрофия ЗСЛЖд	Ж	5,5	0,01
Гипертрофия МЖП	Ж	5,2	0,03
Дилатация левого желудочка	М	1,3	0,10
Дилатация левого предсердия	М	8,6	0,001
Снижение сократительной функции ЛЖ	М	5,6	0,02
Нарушения диастолической функции ЛЖ	Ж	4,5	0,03
Зоны акинеза	М	3,6	0,04

Примечание: М – мужчины, Ж – женщины.

С гипергликемией и глюкозотоксичностью связано и избыточное накопление конечных продуктов гликирования, в т. ч. макромолекул, неферментативно модифицированных глюкозой во внеклеточном матриксе, что изменяет свойства матричного коллагена и его соотношения с эластином, результатом чего является преобладание жестких компонентов матрикса над эластичными. Это является морфологическим субстратом, лежащим в основе ухудшения процессов релаксации миокарда, уменьшения продо-

лжительности диастолы (на ранних этапах ХСН), появления диастолической дисфункции и последующей постепенной утратой и сократительных свойств левого желудочка на более поздних этапах ХСН [8]. Накопление конечных продуктов гликирования при диабете приводит к так называемому «микрососудистому ремоделированию», утолщению мембраны капилляров с образованием микроаневризм. Эти структурные изменения сопровождаются часто эндотелиальной дисфункцией, снижением плотности капилляров и повышением их проницаемости, что в условиях мультисосудистого атеросклеротического поражения коронарных сосудов способствует поражению как сосудов среднего, так и мелкого калибра [2].

Диастолическая дисфункция левого желудочка, обнаруживаемая у 75% пациентов, начиная с ранних этапов СД 2-го типа, связана, как правило, со специфическим воздействием гипергликемии [1]. Поражение миокарда на фоне гипергликемии опосредовано микроангиопатией, нарушением транспорта кальция и метаболизма жирных кислот [6]. Диабетическая кардиомиопатия является совокупностью нарушений механических свойств миокарда, электрофизиологических процессов и функций рецепторов в результате длительной гипергликемии и катехолемии. В начальных стадиях данное состояние характеризуется снижением эластичности миокарда, приводя к диастолическим нарушениям за счет миокардиальной контрактуры с нарушением релаксации левого желудочка и возникновением ригидности сердечной мышцы [4]. С течением времени прогрессирующее нарастание конечного диастолического давления способствует трансформации диастолической дисфункции в систолодиастолическую недостаточность с развитием классической картины ХСН.

Выводы

1. У мужчин достоверно чаще ($t=4,6$, $p=0,02$) установлены клинические проявления дисфункции миокарда левого желудочка, которые во времени опережали диабетический синдром. Частота их у мужчин двукратно превосходила женскую выборку, что указывает на более быстрые темпы ормирования ХСН именно у представителей мужского пола.

2. Сонографические изменения у мужчин характеризовались статистически значимой дилатацией левого предсердия и более низкими показателями, отражающими систолическую

функцию левого желудочка (УО, ФВ, ΔS). У женщин, напротив, морфофункциональные нарушения характеризовались преобладанием гипертрофических процессов левого желудочка.

3. Гендерные различия касались достоверного преобладания у женщин ЭхоКГ-признаков уплотнения митрального и аортального клапанов, гипертрофии ЗСЛЖд и МЖПд и диастолической дисфункции. У мужчин преобладающими нарушениями явились выраженность митральной регургитации, дилатация левого предсердия, систолическая дисфункция левого желудочка, и наличие зон акинеза (постинфарктный кардиосклероз или зоны гибернации миокарда).

4. Гендерные особенности влияния оральной противодиабетической терапии на морфофункциональные параметры левого желудочка свидетельствуют о предпочтительном использовании у мужчин производных ГПП-1 или ДПП-4, а у женщин – НГЛТ.

Литература

1. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения : учеб. пос. / А. С. Аметов.- 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1032 с.
2. Попов, К.А. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / К. А. Попов // Сахарный диабет. 2017. - № 20(3). - С. 185-193. doi.org/10.14341/8156
3. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation / I. Abe, Y. Teshima, H. Kondo, H. Kaku et al. // Heart Rhythm. – 2018. – Vol.15. – P. 1717-1727.
4. Dimitropoulos, G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus / G. Dimitropoulos, A. A. Tahrani, M. J. Stevens // World J. Diabetes. – 2014. – Vol. 15. – P. 17–39.
5. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity / R. Mahajan, D. H. Lau, A. G. Brooks et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol.66. – P. 1–11.
6. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence / Yi. Tan, Z. Zhang, Ch. Zheng et al. // Nat. Rev. Cardiol. – 2021. – Vol.2. – P. 11-13.
7. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future / H. J. J. Wellens, P. J. Schwartz, F. W. Lindemans et l. // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 1. – P. 1642-1651.
8. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart / E. J. Anderson, A. P. Kypson, E. Rodriguez et l. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol.54. – P. 1891–1898.

Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Миминошвили В.Р., Зубрицкий К.С., Паламарчук Ю.С. *Гендерные особенности морфо-функционального состояния сердца в условиях метаболических нарушений.*

Цель – установить гендерные особенности морфофункционального состояния сердца в условиях метаболических нарушений. В исследование включены 70 пациентов сахарным диабетом (СД) 2-го типа (42 мужчины и 28 женщин) в возрасте $43,7 \pm 0,5$ лет с длительностью заболевания $4,2 \pm 0,16$ года. Критериями включения в исследование были: диабет 2-го типа с инсулинрезистентностью (индекс НОМА $> 2,77$) и гиперинсулинемией, среднетяжелое течение диабета, метаболический синдром, миокардиальная дисфункция вследствие хронических форм ИБС или перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда. Сонографическое исследование сердца проводили при помощи универсального сонографа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай из трансторакального доступа по стандартной методике. Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. У мужчин в отличие от женщин достоверно чаще выявлены клинические проявления дисфункции миокарда левого желудочка, причем анамнестически они возникли раньше первичной диагностики диабета. Частота их у мужчин двукратно превосходила женскую выборку, что указывает на ускоренное развитие сердечной недостаточности у представителей мужского пола. Сонографические изменения у мужчин характеризовались статистически значимой дилатацией левого предсердия и более низкими показателями, отражающими систолическую функцию левого желудочка. У женщин, напротив, морфологические нарушения характеризовались преобладанием гипертрофических процессов. Гендерные различия характеризовались достоверным преобладанием у женщин ЭхоКГ-признаков уплотнения митрального и аортального клапанов, гипертрофии и диастолической дисфункции. У мужчин преобладающими нарушениями явились выраженность митральной регургитации, дилатация левого предсердия, систолическая дисфункция левого желудочка, и наличие зон акинеза. На диастолические параметры левого желудочка у мужчин достоверно влияло использование в комплексном глюкозонормализующем лечении аналогов глюкагонподобного пептида-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4, а у женщин - применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Морфофункциональные особенности сердца позволяют дифференцированно подходить к назначению разных классов оральных противодиабетических препаратов.

Ключевые слова: гендерные особенности, морфофункционального состояния сердца, метаболические нарушения.

Summary

Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Miminoshvili V.R., Zubritsky K.S., Palamarchuk Yu.S. *Gender features of the morpho-functional state of the heart in conditions of metabolic disorders.*

The goal is to establish gender features of the morphofunctional state of the heart in metabolic disorders. The study includes 70 patients with diabetes mellitus (CDs) of the 2nd type (42 men and 28 women) aged 43.7 ± 0.5 years with a disease duration of 4.2 ± 0.16 years. The criteria for inclusion in the study were: type 2 diabetes with insulin resistance (index number > 2.77) and hyperinsulemia, the medium-free flow of diabetes, metabolic syndrome, myocardial dysfunction due to chronic forms of IBS or the myocardial infarction history. Sonographic examination of the heart was carried out with the help of the Universal Sonfoot "SonoScape S22", the company "SonoScape CO", China from transclular access according to the standard technique. Statistical processing of results was carried out using the Statistica for Windows program, Release 6.5 Statsoft, Inc. In men, in contrast to women, the clinical manifestations of myocardial dysfunction of the left ventricle were significantly revealed, and the anamnetically, they arose before the primary diagnosis of diabetes. The frequency of their men twice was superior to the female sample, which indicates the accelerated development of heart failure among male representatives. Sonographic changes in men were characterized by statistically significant dilatation of the left atrium and lower indicators reflecting the systolic function of the left ventricle. In women, on the contrary, morphological disorders were characterized by the predominance of hypertrophic processes. Gender differences were characterized by a reliable predominance in women echo-signs of sealing of mitral and aortic valves, hypertrophy and diastolic dysfunction. In men, the prevailing disorders were the severity of mitral regurgitation, the dilatation of the left atrium, systolic dysfunction of the left ventricle, and the presence of akinease zones. On the diastolic parameters of the left ventricle in men significantly influenced the use of analogs of glucagon-like peptide-1 and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and inhibitors of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors, and in women - the use of the inhibitors of the sodium-glucose type 2-th type. Morphofunctional features of the heart allow differently approach to the purpose of different classes of oral antidiabetic preparations.

Key words: gender features, morphofunctional state of the heart, metabolic disorders.

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АДЕНТИИ. МЕТОДЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНТИИ

В.А. Клемин, И.В. Чайковская, А.А. Ворожко

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

Введение

Изучение распространенности стоматологических заболеваний на глобальном и региональных уровнях свидетельствует о чрезвычайной актуальности заболеваний полости рта во всех странах мира [1]. Несмотря на существенные достижения современной стоматологии, кариес зубов в развитых странах диагностируют у 60-90% детей школьного возраста и подавляющего большинства взрослого населения. Уже в молодом возрасте в 5-20% случаев встречается пародонтит тяжелой степени. Показатели травматического поражения зубов среди населения различных стран мира находятся в пределах 5-40%. Исследования, выполненные в России, показали, что признаки поражения тканей пародонта регистрируются у 41% подростков. Становится глобальной проблемой эрозия зубов, которая выявляется у 6-50% детей 2-5 лет и у 10% молодого и взрослого населения. Следует учитывать, что стоматологическое здоровье населения имеет устойчивую тенденцию к ухудшению. И обусловлено это все возрастающим влиянием на человека таких неблагоприятных факторов, как ухудшение экологической ситуации, неправильные образ жизни и рацион питания, гиподинамия, употребление табака и алкоголя, ухудшение качества питьевой воды и т.д. [2, 1, 3, 36]. Таким образом сегодня одним из главных направлений в стоматологической практике становится ортопедическое лечение частичной вторичной адентии. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации в медицинской литературе по стоматологии. Однако, существующие методы лечения часто не успевают за разрушительным воздействием окружающей среды на человека.

Цель настоящего обзора - обосновать актуальность и необходимость внедрения в практическую стоматологию принципиально

новых диагностических и лечебно-профилактических методов ортопедического лечения адентии.

Обсуждение.

Частичная потеря зубов – это большая медико-социальная проблема. Отсутствие зубов, дефекты зубных рядов существенно снижают качество жизни человека, влияют на его здоровье [4]. Адентия нарушает жевательную функцию, способствует развитию хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, нервной и эндокринной системы [5, 6]. Заболевание приводит к речевым нарушениям, эстетическим недостаткам (негативно изменяется внешний вид лица и улыбки), ограничивает профессиональный выбор и реализацию человеческого потенциала [7, 8].

Частичная вторичная адентия является одним из самых распространенных стоматологических заболеваний [9]. Так, исследованиями, проведенными в Башкирском государственном медицинском университете [10], было установлено, что среди пациентов в возрасте от 30 до 86 лет, обратившихся в городские поликлиники г. Уфы в период с 2011 по 2014 гг., наибольшее число составили пациенты с дефектами твердых тканей зубов и полным разрушением коронковой части зуба (32%). Далее по частоте обращаемости составили пациенты с дефектами зубных рядов III (26%) и IV (23%) классов по Кеннеди. Доля пациентов с дефектами зубных рядов I класса по Кеннеди составила 12%, а II класса – 6%.

Оценка показателей потери зубов среди городского населения в зависимости от возраста и пола [11] показала, что у мужчин и женщин в молодом возрасте среднее число потерянных зубов составляет $1,9 \pm 0,5$ и $1,1 \pm 0,5$ соответственно, в средней возрастной группе – $9,3 \pm 1,1$ и $7,3 \pm 1,1$, среди пожилых людей – $14,1 \pm 1,4$ и $9,4 \pm 1,3$, у лиц старческого возраста – $22,7 \pm 2,5$ и $20,2 \pm 2,1$ соответственно. Необходимо отметить, что у долгожителей полная потеря зубов диагностирована в 27,8 случаях у мужчин и в 31,8 случаях у женщин.

Изучение распространенности стоматологических заболеваний, требующих ортопедического лечения, среди сельского населения Омской области [12] показало отсутствие различий в гендерных показателях частичного отсутствия зубов и подтвердило увеличение частоты частичной адентии в зависимости от возраста. Так, распространенность частичного отсутствия зубов среди изученного контингента лиц в возрастной группе 18-29 лет составила $24,7 \pm 2,9\%$. К

30-39 годам вышеуказанный показатель значимо ($P < 0,001$) возрастает до $63,3 \pm 3,1\%$, а к 50-59 годам доходит до $91,0 \pm 1,7\%$.

Исследование дефектов зубных рядов у молодых граждан Украины показало, что в г. Одесса частичная адентия в возрастных группах 15-19 лет, 20-24 года и 25-29 лет встречается соответственно в 9,2%, 15,0% и 44,9% случаев. Аналогичные показатели составляют соответственно 15,6%, 35,5% и 48,2% в г.Днепропетровск, 10,4%, 35,0% и 50,0% в г.Белая Церковь; 21,6%, 36,6% и 58,9% в г.Тернополь [13].

Результаты обследования жителей г.Санкт-Петербург и г.Белгород (809 мужчин и 1082 женщин) в возрасте от 16 до 88 лет свидетельствуют о высокой распространенности частичной адентии во всех возрастных группах – от 14,3% в юношеском возрасте до 53,1% у взрослых [14]. При этом максимальные показатели частоты выявления частичной адентии были установлены среди мужчин (43,5%) и женщин (53,1%) зрелого возраста.

Таким образом, широкая и повсеместная распространенность адентии, неблагоприятное ее влияние на общее здоровье человека, его внешний вид, социальные и профессиональные возможности свидетельствуют о чрезвычайной медико-социальной актуальности адентии [15, 16]. Это свидетельствует о высокой и все возрастающей потребности в основных эффективных видах стоматологической помощи как для взрослого населения, так и лицам молодого возраста. При этом огромное значение приобретают замещающие ортопедические стоматологические мероприятия, использование которых направлено не только на устранение дефектов зубных рядов, но и на профилактику рецидивов основных стоматологических заболеваний, поддержание общего здоровья организма человека [17].

Методы ортопедического лечения адентии

В настоящее время нуждается в зубопротезировании более половины взрослого населения. Более того, потребность в ортопедическом лечении последние годы постепенно возрастает. Так, в России в возрасте 20-50 лет частичное или полное отсутствие зубов встречается уже у 70% населения и имеет склонность к омоложению [18].

Методы ортопедического лечения частичной потери зубов составляют 3 большие группы: лечение с помощью несъемных конструкций, возмещение дефектов зубного ряда конструкциями с опорой на дентальные имплантаты и протезирование съемными конструкциями. Следовательно, наличие у пациента частичной

адентии предполагает различные варианты ее восстановления съемными, несъемными и комбинированными конструкциями.

Результаты практической ортопедической стоматологии свидетельствуют о том, что несъемные протезы используются в 40,6% случаев. Установка съемных конструкций выполняется в 37,6% случаев, а еще у 21,8% нуждающихся лиц применяются съемные протезы в комбинации с несъемными [10]. В итоге, 59,4% пациентам, имеющим адентию, производится протезирование только съемными конструкциями или съемными протезами в комбинации с несъемными.

Исследования, проведенные в Ставропольском медицинском университете, показали, что потребность в съемном протезировании составляет 2,7-13,8% в возрасте 45-49 лет, 24,6-31,8% в возрасте 60-74 года и 36,1-61,1% в возрасте 75-89 лет [19].

Несъемные ортопедические конструкции фиксируются на постоянной основе, могут служить продолжительное время и при этом восстанавливают эффективность жевания, устраняют эстетические, фонетические и морфологические нарушения в зубочелюстной системе [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Однако несъемные протезы имеют свои недостатки. Их установка приводит к развитию функциональной перегрузки пародонта опорных зубов, вызывает раздражающее действие на краевой пародонт, предполагает необходимость препарирования зубов под опорные элементы и трудности гигиенического ухода [29, 14]. Помимо всего прочего, установка данных конструкций является достаточно длительной и дорогостоящей [30, 37].

Заключение

Многочисленные эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что, несмотря на применение современных методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний, распространенность и интенсивность некариозных поражений и кариеса зубов у населения не уменьшаются. А частота последствий вышеуказанных заболеваний полости рта, в том числе таких, как утрата зубов, постоянно возрастает. В настоящее время нуждается в зубопротезировании более половины взрослого населения. Более того, потребность в ортопедическом лечении последние годы постепенно возрастает.

Методы ортопедического лечения частичной потери зубов составляют 3 большие группы: лечение с помощью несъемных кон-

струкций, возмещение дефектов зубного ряда конструкциями с опорой на дентальные имплантаты и протезирование съемными конструкциями. Следовательно, наличие у пациента частичной адентии предполагает различные варианты ее восстановления съемными, несъемными и комбинированными конструкциями. Особенно часто при частичной адентии используются съемные протезы. Их материалам свойственна гигиеничность, биосовместимость, достойная эстетичность. К тому же съемные протезы имеют значительно более низкую стоимость, чем несъемные, а при их установке не требуется препарирование опорных зубов.

Именно поэтому одним из преобладающих видов ортопедического лечения пациентов с частичной адентией являются съёмные зубные протезы [31, 32, 33, 34, 35]. Более того, количество пациентов, которые обращаются за ортопедической помощью и нуждаются в протезировании съемными зубными конструкциям, значительно увеличилось и достигло 65%. Также постепенно увеличивается доля съемных зубных протезов по отношению к общему объему изготовленных различных ортопедических конструкций [18].

Литература

1. Петерсен, П.Э. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения / П.Э. Петерсен, Э.М. Кузьмина // *Dental Forum*. – 2017. – № 1. – С. 2-11.
2. Девдера, О.І. Етіологічні чинники, які спонукають розвиток інфекційно-алергічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота при користуванні знімними протезами / О.І. Девдера, М.К. Лапенкова // *Український медичний альманах*. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 77-78.
3. Михайлова, М.В. Современное представление о диагностике и профилактике заболеваний в ортопедической стоматологии при изготовлении протезов на основе титановых сплавов / М.В. Михайлова // *Естественнонаучные основы медико-биологических знаний: материалы всерос. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием: сб. тезисов конф.* – Рязань: Рязан. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова, 2017. – С. 32-34.
4. Динамика показателей качества жизни больных с сопутствующими заболеваниями в процессе стоматологической ортопедической реабилитации / Н.В. Лапина, Ю.В. Скориков, А.С. Аринкина [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2013. – № 6. – С. 114-117.

5. Комаров, Ф.И. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта / Ф.И. Комаров, Ю.Л. Шевченко, А.К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2017. – Т. 2, № 83. – С. 13-15.

6. Тытюк, С.Ю. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / С.Ю. Тытюк, А.К. Иорданишвили. – М., 2016. – 144 с.

7. Гоман, М.В. Влияние частичной потери зубов на вертикальное положение тела человека / М.В. Гоман, И.А. Заборовец // Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. материалов 51-й Всероссийской стоматологической науч.-практ. конф. и I-я Общероссийская школа профессоров-детских стоматологов, посвященных 75-летию со дня рождения профессора М. П. Водолаского; под ред. Н. Н. Гаражи. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – С. 179-182.

8. Жолудев, С.Е. Решение проблемы адаптации к съемным конструкциям зубных протезов при полной утрате зубов / С.Е. Жолудев, С.А. Гетте // Проблемы стоматологии. – 2016. – № 3. – С. 46-51.

9. Хоранова, Н.А. Медико-социальные аспекты специальной ортодонтической подготовки пациентов с зубочелюстными аномалиями при частичной вторичной адентии перед постоянным протезированием. Краткий обзор литературы / Н.А. Хоранова, А.В. Фомина // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 11, № 2. – 349-355.

10. Булгакова, А.И. Клиническая характеристика пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов с различными ортопедическими конструкциями / А.И. Булгакова, И.Р. Шафеев, Р.М. Галеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 6. – С. 44-47.

11. Возрастные и гендерные особенности потери зубов у населения Краснодарского края / А.К. Иорданишвили, А.И. Володин, М.И. Музыкин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 5. – С. 31-36.

12. Ерошенко, Р.Э. Анализ распространенности стоматологических заболеваний, требующих ортопедического лечения, среди сельского населения Омской области / Р.Э. Ерошенко, А.А. Стафеев // Стоматология. – 2018. – № 1. – С. 9-15.

13. Лабунец, В.А. Повозрастной характер распространенности дефектов зубных рядов и дефектов коронковой части зубов, требующих ортопедического лечения у лиц молодого возраста / В.А. Лабунец, Т.В. Диева, О.В. Лабунец // Одесский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 47-50.

14. Морфометрические и прочностные характеристики капсулы височно-нижнечелюстного сустава в различные возрастные периоды / И.В. Гайворонский, А.К. Иорданишвили, А.В. Колтунов [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 1. – С. 5-8.

15. Мунтян, Л.М. Частота виникнення, поширеність вторинних часткових адентій та зубощелепних деформацій у осіб молодого віку / Л.М. Мунтян,

А.М. Юр // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 5. – С. 25-26.

16. Стоматологический статус населения Дальневосточного региона / Г.И. Оскольский, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Эндодонтия Today. – 2012. – № 3. – С. 10-13.

17. Роль и значение внедрения программы профилактики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста / К.Г. Сеферян, С.Д. Гришечкин, М.С. Гришечкин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1. – С. 125-129.

18. Роль нарушений протеолитической системы в патогенезе протезного стоматита / О.М. Лавровская, Я.А. Лавровская, С.К. Северинова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – №1. – С. 164-169.

19. Брагин, Е.А. Структура нуждаемости в ортопедической стоматологической помощи лиц, проживающих в Ставропольском краевом геронтологическом центре / Е.А. Брагин, А.Г. Тимошенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6. – С. 175-179.

20. Сорокин, Е. В. Особенности протезирования при частичной потере зубов в современной ортопедической стоматологии / Е.В. Сорокин // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 106–109.

21. Гажва, С.И. Сравнительная оценка методик изготовления металлокерамических конструкций при лечении пациентов с частичной потерей зубов / С.И. Гажва, Н.С. Касумов, О.В. Шкаредная // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 78, № 5. – С. 51-56.

22. Горячева, И.П. Клинический опыт применения цельнокерамического мостовидного протеза при частичной потере зубов / И.П. Горячева, А.Д. Барзания // Вестник научных конференций. – 2017. – № 4-3. – С. 39-42.

23. Каримов, С.М. Результаты ортопедического лечения пациентов с использованием денальных имплантатов зарубежной системы / С.М. Каримов, М.Ш. Султанов, Г.Э. Муллоджанов // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2015. – № 1/4. – С. 213-215.

24. Клинические результаты применения металлокерамических консольных протезов при ортопедическом лечении частичной потери зубов / С.Н. Гаража, Е.К. Чвалун, Е.Н. Гришилова [и др.] // Актуальные аспекты современной стоматологии и имплантологии: 53-я Всерос. стоматолог. науч.-практ. конф. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017. – С. 329-331.

25. Комлев, С.С. Новый способ модификации бюгельного протеза в клинике ортопедической стоматологии / С.С. Комлев // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук: материалы XXX междунар. науч.-практ. конф. – Москва, 2016. – С. 199–202.

26. Кулиева, Г.М. Несъемное протезирование с опорой на денальные имплантаты / Г.М. Кулиева, А.В. Брагин // Медицинская наука и образование

Урала. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 198-201.

27. Опыт применения адгезионных мостовидных протезов при замещении частичных дефектов зубных рядов / Е.А. Буянов, И.Ю. Пчелин, В.И. Шемонаев [и др.] // *Стоматология – наука и практика, перспективы развития: материалы юбилейной науч.-практ. конф., посвященной 55-летию стоматологического факультета ВолгГМУ; гл. ред. В. И. Петров.* – Волгоград, 2017. – С. 59-61.

28. Ортопедическое лечение пациентов с частичной потерей зубов несъемными металлокерамическими протезами. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации: учеб. Пособие / Г.Л. Саввиди, К.Г. Саввиди, А.В. Белова [и др.]. – Тверь: Твер. гос. мед. акад. М-ва здравоохранения РФ, 2016. – 32 с.

29. Амираев, У.А. Болезнь слизистой оболочки при неправильном моделировании тела несъемного мостовидного протеза и ее лечение / У.А. Амираев, С.М. Эргешов, Р.У. Амираев // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.* – 2017. – № 3. – С. 182-184.

30. Лебедев, К.А. Непереносимость зубопротезных материалов / К.А. Лебедев, А.В. Митронин, И.Д. Понякина. – М.: Ленанд, 2018. – 208 с.

31. Бондарь, В.В. Клинические аспекты лечения пациентов бюгельными протезами с различными системами фиксации / В.В. Бондарь // *Международный студенческий научный вестник.* – 2016. – № 2. – С. 39.

32. Клинический случай протезирования пациента несъемными ортопедическими конструкциями с опорой на денальные имплантаты / А.А. Малолеткова, В.И. Шемонаев, С.М. Гаценко [и др.] // *Современная ортопедическая стоматология.* – 2016. – № 25. – С. 38-41.

33. Коннов, В.В. Методы ортопедического лечения дефектов зубных рядов / В.В. Коннов, М.Р. Арутюнян // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 399-403.

34. Янишен, И.В. Клинически-ориентированные технологии обеспечения качества ортопедического лечения: сравнительная оценка качества акриловой пластмассы горячей полимеризации / И.В. Янишен, П.С. Запара // *Стоматология славянских государств: сб. тр. по материалам VIII Междунар. науч.-практ. конф.; под ред. А.В. Цимбалистова, Б.В. Трифонова, А.А. Копытова.* – Белгород, 2015. – С. 369-372.

35. Petersen, P.E. World Health Organization global policy for improvement of oral health - World Health Assembly 2007 / P.E. Petersen // *International Dental Journal.* – 2008. – Vol. 58, № 3. – P. 115-121.

36. Dillon, S. Dentures for Randomised Controlled Trials / S. Dillon, T.P. Hyde // *Prosthodont Restor Dent.* – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 70-77.

37. Periimplantitis / F. Schwarz, J. Derks, A. Monje [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2018. – Vol. 45, № 20. – P. 246-266.

Резюме

Клемин В.А., Чайковская И.В., Ворожко А.А. *Распространенность, медицинская и социально-экономическая значимость адентии. Методы ортопедического лечения адентии.*

В статье приведены результаты многочисленных эпидемиологических исследований последних лет по стоматологическим заболеваниям, в частности, частичной вторичной адентии. Статистические данные опубликованы на основании анализа источников медицинской литературы по стоматологии, о чем приведены соответствующие ссылки. Описаны факторы, предрасполагающие к увеличению распространенности и интенсивности некариозных поражений и кариеса зубов, что является причиной возрастания потребности в ортопедическом лечении. Указаны возможные методы ортопедического лечения частичной потери зубов и составляющие их группы.

Ключевые слова: частичная адентия, ортопедическое лечение, съемные протезы.

Summary

Klemin V.A., Chaykovskaya I.V., Vorozhko A.A. *Prevalence, medical and socio-economic significance of adentia. Methods of orthopedic treatment of adentia.*

The article presents the results of numerous epidemiological studies of recent years on dental diseases, in particular, partial secondary adentia. Statistical data are published on the basis of an analysis of sources of medical literature on dentistry, as indicated by the relevant links. The factors predisposing to an increase in the prevalence and intensity of non-carious lesions and dental caries, which is the reason for the increasing need for orthopedic treatment, are described. Possible methods of orthopedic treatment of partial tooth loss and their constituent groups are indicated.

Key words: partial adentia, orthopedic treatment, removable dentures.

Рецензент: к.мед.н., доцент Д.А. Луговсков

**ОПЫТ ТОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМИКВИМОДА В
ЛЕЧЕНИИ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА****Т.В. Проценко, А.Н. Провизион***ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького»***Введение**

Себорейный кератоз (себорейная бородавка, старческая бородавка, базальноклеточная папиллома) - одна из самых распространенных и часто встречаемых доброкачественных опухолей кожи, которая существует в большом количестве клинических вариантов. Себорейный кератоз (СК) может располагаться на любом участке кожного покрова, кроме ладоней и подошв. Болеют лица среднего и пожилого возраста, после 50 лет распространенность достигает до 80–100% в популяции. У афроамериканцев СК лица носит название папулезного черного дерматоза и встречается в 30– 35% случаев. На ранней стадии заболевание характеризуется пятнами желто-коричневой окраски, постепенно эти элементы темнеют и превращаются в выпуклые бляшки с сальным блеском, как будто приклеенные к коже, нередко с папилломатозной, поверхностью. В возникновении СК играют роль наследственная предрасположенность, длительная инсоляция, вирус папилломы человека (ВПЧ), иммунологические и эндокринные нарушения [2, 4,5]. При лечении СК рекомендуют удаление очага путем иссечения, электроэксцизии, криовоздействия, лучами неодимового лазера. Также применяют аппликации химиотерапевтическими средствами — 30% проспиридиновая мазь, 5% 5-фторурациловая мазь, Солкодерм, коллодий с 10% салициловой и молочной кислоты. При множественном СК у лиц молодого возраста используют ароматические ретиноиды [1,3,4]. При выборе метода лечения для конкретного пациента необходимо учитывать возраст и состояние здоровья, возможные ограничения и преимущества каждого метода, стоимость лечения, материально-техническое обеспечение учреждения и предпочтения пациента [1,3,4].

Целями любого вида терапии СК являются не только его полное удаление, но и сохранение функционального состояния кожи и удовлетворительный косметический результат. Одним из способов

для достижения вышеуказанных целей служит топическое применение имиквимода [1,6,8].

Имиквимод – препарат из группы имидазохинолинов, который при местном применении обладает иммуномодулирующим действием. В 1999 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило имиквимод для лечения остроконечных кондилом наружных половых органов и перианальной области, а в 2004 г. – для лечения актинического кератоза и поверхностного базальноклеточного рака. Иммуномодулирующий эффект препарата обуславливается прямым и косвенным путем воздействия на факторы врожденного и адаптивного иммунитета. При этом прямое воздействие заключается в связывании с Toll-like-рецепторами макрофагов, моноцитов, дендритных клеток и индукцией апоптоза. Активация апоптоза приводит к высвобождению проапоптотических молекул, таких как апоптозиндуцирующий фактор, СМАК, HtrA2, цитохром С и эндонуклеаза G. Эти молекулы в свою очередь повышают активность каспазы 9 с последующим запуском процесса гибели клетки. Опосредованное влияние происходит через высвобождение иммуномодулирующих цитокинов, в том числе интерлейкина 12, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, которые стимулируют Т-клеточный иммунный ответ. Кроме того, имиквимод способен влиять на клетки Лангерганса посредством стимуляции их антигенпрезентирующей функции и активации приобретенного иммунитета. При местном применении препарата наблюдается угнетение процессов ангиогенеза за счет усиления продукции интерлейкина-18 и γ -ИФН. Препарат обеспечивает опосредованную элиминацию ВПЧ, что приводит к снижению частоты рецидивов. Использование имиквимода повышает уровень комфорта и комплаентности пациента, а также мотивирует пациента придерживаться рекомендаций врача [1,2,6,7,8,9].

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 17 (5 мужчин и 12 женщин в возрасте от 39 до 55 лет) пациентов с единичными очагами СК (до 5 шт.), обратившихся в Республиканский клинический дерматовенерологический диспансер МЗ ДНР в 2021 году. Лечебный алгоритм при СК включал: сбор анамнеза, визуальное исследование очагов СК, включающее дерматоскопию с фотоархивированием, при необходимости ультразвуковое исследование кожи очагов СК.

У 12 (70,6%) пациентов очаги СК локализовались в пределах одной анатомической области. У 5 (29,4%) пациентов очагами СК было поражено несколько анатомических областей (табл. 1).

Таблица 1.

Анатомические области локализации очагов СК

Анатомическая область локализации СК	Количество пациентов (абс / %)
Волосистая часть головы	3 / 17,6%
Кожа области шеи	7 / 41,2%
Кожа передней грудной стенки	4 / 23,5%
Кожа передней брюшной стенки	4 / 23,5%
Кожа спины	4 / 23,5%

Суммарно у 17 пациентов было 54 очага СК, продольный размер которых не превышал 0,8 см.

Топический модификатор иммунного ответа 5% имиквимод в форме крема, пациенты самостоятельно наносили на очаги СК 3 раза в неделю (через день) перед сном (на 6—8 ч), а на следующее утро место нанесения очищали водой и мягким мылом. Лечение продолжалось до полного исчезновения очагов СК и не превышало 5 недель. При применении 5% крема имиквимода отмечено возникновение ряда побочных местных реакций в области непосредственного нанесения препарата, что связано с механизмом действия активного компонента препарата, стимулирующего местный интерферогенез [7,9].

Безопасность применения препарата оценивали по результатам регистрации нежелательных лекарственных явлений и данным лабораторных исследований (клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови).

Осмотр больных СК проводили через 1,2,3,4 и 5 недель после начала лечения, оценивали, как объективные (изменение формы и размера), так и субъективные (зуд, жжение, болезненность и эритема) параметры. Выраженность последних определяли по 4-уровневой шкале где: 0 — отсутствие симптомов, 1 — слабовыраженные, 2 — умеренно выраженные, 3 — сильно выраженные (табл. 2).

Полученные результаты и их обсуждение

Согласно полученным данным, у 17 (100 %) пациентов, получавших лечение 5% имиквимодом в форме крема, было достигнуто полное исчезновение очагов СК к 5-ой недели, проводимой терапии, при этом уже к 4 недели очаги СК полностью разрешились у 15 (88,2%) пациен-

тов. Побочные реакции были выявлены лишь у 8 (47,1%) больных, при этом эритема разной степени выраженности – у всех 8 (100%) больных, в сочетании с зудом кожи – у 6 (75%), из них болезненность в области эритемы была у 4 (50%) пациентов.

Таблица 2

Переносимость лечения СК

	1 осмотр			2 осмотр			3 осмотр			4 осмотр			5 осмотр		
	Зуд/ жжение	болезненность	Эритема	Зуд/ жжение	болезненность	Эритема	Зуд/ жжение	болезненность	Эритема	Зуд/ жжение	болезненность	Эритема	Зуд/ жжение	болезненность	Эритема
0 – отсутствие	11	13	9	13	16	11	14	15	13	17	17	16	17	17	17
1 – слабо-выраженные	4	2	3	3	1	3	3	2	2	0	0	1	0	0	0
2 – умеренно выраженные	2	2	4	1	1	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0
3 – сильно выраженные	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего пациентов	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17

При оценке показателей общеклинических анализов крови, мочи и биохимических показателей крови изменений во время и после проведенного лечения не было выявлено.

В течение первых трех месяцев наблюдения после окончания лечения рецидивов не наблюдалось, а места локализации очагов СК, подвергшиеся лечению 5% имиквимодом в форме крема, имели хороший эстетический результат: была сохранена архитектоника кожи, отсутствовало рубцевание, что особенно важно на открытых участках кожи.

Выводы. Таким образом, топическое применение 5% крема имиквимод показало высокую эффективность и хороший эстетический результат, а возможность самостоятельного применения пациентом позволяет его активно использовать в амбулаторной практике.

Литература

1. Абрамова, Т. В., Актинический кератоз: современный взгляд на проблему. [Текст] / Т.В. Абрамова, Е. К. Мураховская, Ю. П. Ковалева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т.95, (№6). – С. 5–13. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13
2. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест [и др.]; пер. с англ.; общ. ред. Н.Н. Потемкаев, А.Н. Львов. – Изд. 2-е, исп., перер., доп. – М.: Издательство Панфилова, Т.3. – 2018. – 1072 с.:ил.
3. Ключерева, С.В. Лечение себорейного кератоза лазером на парах меди / С.В. Ключерева, И.В. Пономарев, Ю.Н. Андрусенко // ANTI-AGE косметология и медицина. – 2018. – №1. – С. 124 – 126.
4. Ламоткин, И.А. О клинике и лечении себорейного кератоза / И.А. Ламоткин, Н.А. Малиновский // Военно-медицинский журнал. – 2010. – №2. – С. 52
5. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с. : ил.
6. De Olivera, E. C. V. Actinic keratosis – review for clinical practice [Text] / E. C. V. De Olivera, V. R. V. da Motta, P. C. Pantoja [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2019. – Vol.58, №4. – P.400–407.
7. Ezughah, F.I. A randomized parallel study to assess the safety and efficacy of two different dosing regimens of 5% imiquimod in the treatment of superficial basal cell carcinoma / F.I. Ezughah, R.S. Dawe, S.H. Ibbotson, C.J. Fleming // Journal of Dermatological Treatment. – Informa Healthcare, 2008. – V.19. – P. 111–117.
8. Goldenberg, G. Treatment considerations in actinic keratosis / G. Goldenberg // JEADV. – 2017. – №31. – P. 12–16.
9. Telfer, N.R. Guidelines for the management of basal cell carcinoma / N.R. Telfer, G.B. Colver, C.A. Morton // British Journal of Dermatology. – Wiley-Blackwell, 2008. – V. 159. – P.35–48.

Резюме

Проценко Т.В., Провизион А.Н. Опыт топического применения имиквимода в лечении себорейного кератоза.

Авторами рассмотрен механизм действия, показаны эффективность переносимость и безопасность топического применения 5% крема имиквимода в лечении себорейного кератоза, позволяющего существенно уменьшить травматичность воздействия, минимизировать риски возникновения эстетических дефектов.

Ключевые слова: себорейный кератоз, лечение, имиквимод.

Summary

Protsenko T.V., Provizion A.N. Experience with the topical use of imiquimod in the treatment of seborrheic keratosis.

The authors considered the mechanism of action, showed the efficacy and safety of topical application of imiquimod 5% cream in the treatment of seborrheic keratosis, which can significantly reduce trauma and minimize the risks of aesthetic defects.

Key words: seborrheic keratosis, treatment, imiquimod.

Рецензент: к.мед.н., доцент И.С. Ковалева

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕВОЧЕК- ПОДРОСТКОВ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

М.Ю. Сульженко¹, И.В. Гридина², А.Б. Лесина²,
Е.Н. Евдокимова², Т.Г. Руденко²

¹ ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

² ГУ «Луганская республиканская детская клиническая больница» ЛНР

Введение

Анемии широко распространены в детской популяции, причем по данным различных источников, от 70 до 90 % всех анемий приходится на железодефицитную анемию (ЖДА). По данным ВОЗ, более 2 млрд. человек на планете имеют дефицит железа (ДЖ) и 3,6 млрд. – имеют латентный дефицит железа (ЛДЖ). Во всех странах ДЖ значительно чаще встречается у детей: его частота среди всей популяции детей от 0 до 5 лет колеблется от 12 до 20,1% в развитых странах и 39-51% – в развивающихся. Частота ЖДА у школьников пубертатного возраста колеблется от 3,2 до 41,2%. По мнению экспертов ВОЗ, если распространенность ЖДА превышает 40%, проблема перестает быть медицинской и требует принятия решения на государственном уровне [1,5,6].

Отклонения в адекватной работе и формировании органов и систем ребенка стартуют гораздо раньше – уже при начальных стадиях ДЖ. Известно, что в пубертатном периоде обмен железа определяется темпом роста ребенка, и чем он выше, тем выше и потребность в железе, которая при несбалансированном питании не может быть удовлетворена [2,3]. Что же касается девочек этого возраста, то потребность в железе у них еще выше, чем у мужчин, в результате кровопотери во время менструаций, и особенно при нарушениях менструального цикла [4,5,6]. ДЖ оказывает влияние на все органы и системы, их функционирование, с другой стороны, ряд заболеваний способствует развитию либо усугублению ДЖ. Таким образом, изучение патологических состояний, сопровождающих ДЖ на разных стадиях, определение их роли в качестве сопутству-

ющей или триггерной имеет существенное значение для совершенствования мер лечения и профилактики этой группы пациентов.

Целью нашего исследования было определение структуры заболеваний, диагностированных у девочек-подростков, имеющих дефицит железа на разных стадиях.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 438 девочки в возрасте 10-17 лет, из которых 81 ребенок с сидеропеническим синдромом без проявлений анемии (ЛДЖ) и 315 с ЖДА различной степени тяжести. Контрольную группу составили 30 здоровых девочек без проявлений сидеропенического синдрома. Статус железа у детей оценивался по критериям, предложенным ВОЗ.

Расчет показателей, статистическая обработка данных проводились стандартными средствами Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.

Полученные результаты и их обсуждение

С целью выяснения факторов риска развития ЖДС и определения фона, на котором протекает ДЖ, мы провели анализ заболеваемости обследованных девочек, учитывая не только выявленную патологию, но и те заболевания, на которые имели место указания в анамнезе.

Наибольшей среди девочек без проявлений ЖДА (табл. 1) оказалась заболеваемость со стороны сердечно-сосудистой системы, причем практически во всех случаях это была вегетососудистая дисфункция или пролапс митрального клапана. Это, очевидно, связано с очень высокой распространенностью этих заболеваний в подростковой популяции и имеет в основном фоновое значение при дефиците железа.

При сравнении частоты заболеваний ЖКТ на доклинических стадиях ДЖ привлекает внимание их отсутствие у здоровых девочек, тогда как далее этот показатель колебался в пределах от $33,3 \pm 13,6\%$ при ПЛДЖ до $42,0 \pm 5,5\%$ - при ЛДЖ и имел четкую связь с ЖДС. Следует отметить, что при ПЛДЖ это были в основном функциональные нарушения (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника и т.п.), однако, у девочек, которые имели ЛДЖ, наряду с функциональными встречались также органические заболевания (хронический гастроудоденит, хронический дистальный колит), но все они находились на стадии стойкой или нестойкой клинической ремиссии.

Анализ гинекологической заболеваемости выявил четкую тенденцию к увеличению ее частоты с углублением ДЖ уже на до-

клинических стадиях. Так, у здоровых девочек гинекологические заболевания вообще не обнаружены, при ПЛДЖ имели место в 8,3±8,0% случаев, при ЛДЖ этот показатель составлял 18,5±4,3%. Следовательно, гинекологические заболевания уже на доклинических стадиях ДЖ могут рассматриваться как фактор риска.

Таблица 1

Сравнительная характеристика сопутствующих и триггерных заболеваний у девочек-подростков в зависимости от стадии ЖДС

Заболевание	Практически здоровые				Латентный дефицит железа				Железодефицитная анемия			
	n=42				n=81				n=315			
	Р	φ	Р	φ	u ¹ _р	p ¹ _φ	Р	φ	u ¹ _р	p ¹ _φ	u ² _р	p ² _φ
Заболевание ЖКТ	9,5	0,63	42,0	1,41	4,11	<0,001	53,7	1,64	6,19	<0,001	1,88	<0,030
Гинекологическое заболевание	2,4	0,31	18,5	0,89	3,05	<0,001	40,3	1,38	6,49	<0,001	3,90	<0,001
Заболевание сердечно-сосудистой системы	40,5	1,38	46,9	1,51	0,68	>0,100	38,7	1,34	0,22	>0,100	1,33	<0,092
Эндокринная патология	23,8	1,02	27,2	1,10	0,40	>0,100	22,9	1,00	0,14	>0,100	0,80	>0,100
Заболевание ЛОР-органов	28,6	1,13	28,4	1,12	0,02	>0,100	33,3	1,23	0,63	>0,100	0,86	>0,100
Заболевание почек	4,8	0,44	12,3	0,72	1,46	<0,072	12,1	0,71	1,64	<0,050	0,07	>0,100

Примечание: p¹_φ – достоверность различия с группой практически здоровых девочек, p²_φ – с группой девочек с ЖДА.

Эндокринная патология у девочек без проявлений ЖДА обнаружена почти на одинаковом уровне – около 25%. Подавляющее большинство составляли заболевания щитовидной железы (диффузный зоб I степени, эутиреоидное состояние) и несколько меньше – ожирение алиментарно-конституционного генеза.

Заболевания ЛОР-органов хотя и наблюдались при ДЖ чаще, чем у здоровых девочек, но это различие было незначительным. Преобладали в структуре заболеваемости у всех девочек хронический компенсированный тонзиллит и атрофический ринит.

Частота заболеваний почек имела тенденцию к увеличению у девочек-подростков уже на доклинических стадиях ДЖ. Так, среди здоровых девочек почечная патология обнаружена в $3,3 \pm 3,3\%$ случаев, при ПЛДЖ эти патологические состояния оказались у $8,3 \pm 8,0\%$ девочек, при ЛДЖ – у $12,3 \pm 3,7\%$ детей. В основном среди заболеваний почек выявлялись дизметаболические нефропатии, в меньшей степени острые или хронические инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей.

Проведенный таким же образом анализ структуры сопутствующих заболеваний среди девочек-подростков с ЖДА разной степени тяжести (табл. 2) выявил несколько иные закономерности, чем на доклинических стадиях ДЖ.

Таблица 2

Сравнительная характеристика сопутствующих и триггерных заболеваний у девочек-подростков в зависимости от степени ЖДА

Заболевание	ЖДА I степени				ЖДА II степени				ЖДА III степени			
	n=266				n=30				n=19			
	P	φ	P	φ	u_p^1	p_φ^1	P	φ	u_p^1	p_φ^1	u_p^2	p_φ^2
Заболевание ЖКТ	53,0	1,63	56,7	1,71	0,38	>0,100	57,9	1,73	0,41	>0,100	0,08	>0,100
Гинекологическое заболевание	36,8	1,31	60,0	1,77	2,43	<0,008	57,9	1,73	1,79	<0,037	0,15	>0,100
Заболевание сердечно-сосудистой системы	37,6	1,32	50,0	1,57	1,30	<0,098	36,8	1,31	0,07	>0,100	0,91	>0,100
Эндокринная патология	18,8	0,90	43,3	1,44	2,80	<0,003	47,4	1,52	2,62	<0,004	0,28	>0,100
Заболевание ЛОР-органов	34,2	1,25	33,3	1,23	0,10	>0,100	21,1	0,96	1,25	>0,100	0,95	>0,100
Заболевание почек	10,2	0,65	23,3	1,01	1,87	<0,031	21,1	0,95	1,28	>0,100	0,19	>0,100

Примечание: p^1 – достоверность различия с группой с ЖДА I степени, p^2 – с группой девочек с ЖДА II степени.

Анализ частоты заболеваний ЖКТ выявил, во-первых, определенное ее увеличение уже при ЖДА I степени тяжести ($53,0 \pm 3,0\%$),

особенно по сравнению со здоровыми девочками (0,0 %) и с ПЛДЖ и ЛДЖ (33,3±13,6 % и 42,0±5,5% соответственно). С увеличением степени ЖДА этот показатель рос еще больше: до 56,7±9,1%± - при ЖДА II степени и до 57,9±11,3 % - при III степени тяжести ЖДА. Причем, если на латентных и предлатентных стадиях ЖДС преобладали функциональные заболевания, то при ЖДА наибольший удельный вес составляли органические поражения ЖКТ (хронический гастродуоденит, как поверхностный, так и эрозивный, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, ювенильный железистый полип прямой кишки и т.п.), и, кроме того, все эти заболевания часто находились в стадии обострения, особенно при II и III степени ЖДА.

Гинекологические заболевания, выявившие четкую зависимость от дефицита железа даже при ПЛДЖ и ЛДЖ, у девочек, больных ЖДА уже при I степени резко возросли (почти вдвое по сравнению с ЛДЖ и более чем в 4 раза по сравнению с ПЛДЖ) и составляли 36,8±3,0 %, при II и III степени тяжести этот показатель почти не отличался друг от друга и вырос еще в 1,6 раза по сравнению с детьми с проявлениями I степени ЖДА (60,0±8,9 % и 57,9±11,3 % соответственно). Следует также отметить, что большую долю в структуре гинекологической заболеваемости девочек с ЖДА составляли состояния, связанные с нарушением менструального цикла, как непосредственно, так и как осложнения основного заболевания (воспалительные заболевания половой системы, фолликулярные кисты яичников и т.п.), что в свою очередь приводило к повышенным кровопотерям.

Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы при ЖДА, как и у девочек без проявлений анемии, колебалась в пределах 36,8-50,0 %, но не проявляла никакой закономерности, что подтверждает её фоновое значение при ЖДС. Подавляющее большинство заболеваний также составляли вегетососудистая дисфункция, пролапс митрального клапана, вторичные кардиомиопатии.

Выявлена также тенденция к увеличению частоты заболеваний эндокринной системы при ЖДА (диффузный зоб I степени, алиментарно-конституционное ожирение и т.п.) с усилением тяжести заболевания. Так, при ЖДА I степени эндокринная патология встречалась в 18,8±2,4 % случаев, при II степени отмечено резкое повышение частоты до 43,3±9,1 %, то есть в 2,3 раза, у девочек с III степенью ЖДА эти заболевания наблюдаются еще чаще - в 47,4±11,5 % случаев. По нашему мнению, полученные данные под-

тверждают роль гормонального дисбаланса в прогрессировании ДЖ, особенно более тяжелых степеней ЖДА.

Заболевания ЛОР-органов у девочек с ЖДА почти не отличались в зависимости от степени тяжести ЖДА и не имели отличий от групп девочек с доклиническими стадиями ДЖ. В структуре также преобладали хронический тонзиллит, эпизоды острых инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, но определенную долю, особенно при ЖДА II-III степени тяжести составляли также рецидивирующие носовые кровотечения, например, как осложнение атрофического ринита или искривления носовой перегородки.

Заболевания почек у девочек-подростков с ЖДА при I степени ЖДА почти не отличались по частоте от таковых при ЛДЖ, однако по сравнению с ЖДА II и III степеней тяжести видно, что почечная патология при более тяжелых степенях проявлялась практически в 2 раза чаще. Причем если на доклинических стадиях ДЖ подавляющее большинство почечной патологии составляли функциональные расстройства, то при ЖДА существенно увеличилась доля инфекционно-воспалительных процессов (например, хронический пиелонефрит).

С целью определения статистической достоверности полученной информации был проведен сравнительный анализ сопутствующей патологии при ЖДС (табл. 1) и ЖДА разной степени тяжести (табл. 2) с помощью углового превращения Фишера.

Сразу обращает на себя внимание четкая взаимосвязь заболеваний ЖКТ с углублением ДЖ. Так, если в группе относительно здоровых девочек этот показатель составлял 9,5%, то уже при ЛДЖ заболевания ЖКТ наблюдаются более чем в 4,4 раза чаще ($p_{\phi} < 0,001$). По сравнению с ЖДА разница также оказалась достоверной 53,7% ($p_{\phi} < 0,001$ по сравнению с относительно здоровыми девочками и $p_{\phi} < 0,030$ по сравнению с ЛДЖ).

Гинекологические заболевания также выявили четкую связь с ЖДС. Сравнение групп по отношению к здоровым девочкам и ЛДЖ (2,4% и 18,5%, $p_{\phi} < 0,001$) выявило достоверность разницы также, как и при сравнении частоты гинекологических заболеваний при ЖДА (40,3%, $p_{\phi} < 0,001$).

При анализе уровня почечной патологии обращает на себя внимание, что разница между относительно здоровыми девочками и при ЖДА выявлена статистически достоверной (4,8% и 12,1% соответственно, $p_{\phi} < 0,050$), тогда как при переходе к ЛДЖ или от ЛДЖ

к ЖДА статистически значимой разницы не обнаружено. Следовательно, в реализации ЖДА почечные заболевания дополнительно влияют на состояние депо железа, истощая его.

Сравнительный анализ остальных заболеваний не выявил статистически значимых особенностей распределения при разных стадиях ЖДС, что можно рассматривать как показатель несущественного влияния их на формирование дефицита железа в организме девочки-подростка и свидетельствует о их только дополнительной, фоновой роли в возникновении ЖДС в подростковом возрасте.

Сравнительный анализ сопутствующих и триггерных заболеваний при ЖДА различных степеней тяжести (табл. 2) привлекает внимание тем, что уровень заболеваемости со стороны ЖКТ не имел статистически достоверной разницы в сравнении между разными степенями, хотя незначительная тенденция к увеличению ее уровня и сохранялась. Скорее всего это можно рассматривать как весомый фактор риска возникновения ДЖ в целом, но при переходе к более тяжелым степеням ЖДА уровень заболеваний ЖКТ значительно не увеличивается, оставаясь стабильно высоким.

Однако, при сравнении уровня гинекологических заболеваний у девочек-подростков с ЖДА I степени тяжести обнаружена достоверная разница между уровнем заболеваемости у девочек с более тяжелыми степенями ($p_{\phi}^1 < 0,008$, $p_{\phi}^2 < 0,037$). Между II и III степенью тяжести ЖДА разница оказалась недостоверной. Следовательно, при переходе ко II степени ЖДА вклад гинекологических заболеваний значительно возрастает, и находится почти на таком же уровне при III степени ЖДА.

Статистически значимой также оказалась разница между уровнем эндокринной патологии при переходе к ЖДА более тяжелых степеней. Так, сравнение ЖДА I и II (18,8 % и 43,3 %, $p_{\phi} < 0,003$) и I и III степеней тяжести (47,4 %, $p_{\phi} < 0,004$) выявило высокую степень достоверности разницы между девочками с разной степенью ЖДА, однако между ЖДА II и III степени тяжести хотя и обнаружена тенденция к увеличению ее уровня, но без статистической достоверности. Такие же тенденции обнаружены при сравнении заболеваний почек. Отмечено значительное повышение уровня почечной патологии при переходе от I ко II степени тяжести (10,2% и 23,3%, $p_{\phi} < 0,031$), а при переходе к III степени тяжести разница оказалась недостоверной.

Заболевания сердечно-сосудистой системы и ЛОР-органов не выявили статистически значимую разницу.

Выводы

1. Таким образом, обобщая полученные результаты по структуре сопутствующей и триггерной заболеваемости у девочек-подростков с ЖДС, можно сделать вывод, что наиболее весомый вклад в углубление ДЖ у девочек-подростков имеют заболевания ЖКТ и половой сферы. Кроме того, если заболеваемость со стороны ЖКТ оказалась достоверно больше по сравнению с относительно здоровыми девочками и с группой ЛДЖ, не имея статистически достоверной разницы в зависимости от степени тяжести ЖДА, то при анализе уровня гинекологической заболеваемости наблюдается статистически значимый рост ее уровня не только при сравнении разных стадий ЖДС, но также в зависимости от степени тяжести ЖДА, весьма увеличиваясь с ее углублением. Полученные результаты подтверждают вторичный характер ЖДА в подростковом возрасте, а также позволяют считать эти заболевания весомыми факторами риска развития ЖДС в целом.

2. Эндокринная и почечная патология не выявили четкой статистически достоверной разницы при сравнении в зависимости от стадии ЖДС, но имели значение при переходе к более тяжелым степеням ЖДА, т.е. играли роль факторов, осложняющих течение ЖДА. Заболевания сердечно-сосудистой системы и ЛОР-органов не выявили статистически достоверной разницы ни при ЖДС, ни при ЖДА, так что их роль в содействии развитию ЖДС незначительна.

3. Все вышесказанное обуславливает необходимость учета этих факторов на этапе как диагностического поиска, так и при составлении плана лечебно-профилактических мероприятий у девочек-подростков с ЖДС.

Литература

1. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
2. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А. Дефицит железа у детей: Проблемы и решения. *Consilium-Medicum*. 2012; 4(3):17–22.
3. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133:30–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>.

4. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Пособие для врачей. Под ред. акад. РАН проф. А.Г. Румянцева и проф. И.Н. Захаровой. М.: КОНТИ ПРИНТ; 2015. 76 с.

5. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers 2011:114.

6. WHO. Weekly iron-folic acid supplementation (WIFS) in women of reproductive age: its role in promoting optimal maternal and child health. Position statement. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/weekly_iron_folicacid_ru.pdf, accessed [date]).

Резюме

Сулженко М.Ю., Гридина И.В., Лесина А.Б., Евдокимова Е.Н., Руденко Т.Г. Структура заболеваемости девочек-подростков с железодефицитными состояниями.

В статье приводится сравнительный анализ структуры сопутствующих заболеваний девочек-подростков с железодефицитными состояниями разной степени выраженности, обсуждаются особенности влияния этих заболеваний на реализацию и осложненное течение дефицита железа у данной группы пациентов.

Ключевые слова: железодефицитные состояния, девочки-подростки.

Summary

Sulzhenko M.Yu., Gridina I.V., Lesina A.B., Yevdokimova E.N., Rudenko T.G. Morbidity structure of adolescent girls with iron deficiency.

The article presents a comparative analysis of the structure of concomitant diseases of adolescent girls with iron deficiency conditions of varying severity, discusses the impact of these diseases on the implementation and complicated course of iron deficiency in this group of patients.

Key words: iron deficiency states, teenage girls.

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

**ОСОБЕННОСТИ ГРИППА В ПЕРИОД
ПАНДЕМИИ COVID-19****А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Несмотря на более чем восьмидесятилетнюю историю изучения гриппа, несомненные успехи инфектологии, вирусологии, эпидемиологии, вакцинопрофилактики, грипп до сих пор остается непредсказуемой инфекцией. Ежегодные сезонные вспышки не оставляют в неприкосновенности даже высокоразвитые страны, что приводит к негативным социально-экономическим последствиям и неблагоприятному влиянию на конкретного человека и общество в целом [4, 6, 8].

Проблемы контроля и профилактики гриппа являются тем объектом, к которому приковано внимание на протяжении последних десятилетий, как медицинской науки, так и совместимых отраслей. Высокий потенциал в отношении антигенной изменчивости его возбудителей обуславливает тот факт, что в течение жизни человек может многократно болеть этой инфекцией. Ежегодное количество случаев гриппа в мире составляет 3 – 5 млн. При этом, наибольшая доля летальных исходов (95%) приходится на возрастную группу старше 60 лет, в частности 12%, 29% и 54% - наблюдаются соответственно среди лиц в возрасте 60 – 69, 70 – 79 и 80 лет и старше [2, 7]. Во время пандемий гриппа количество заболевших значительно увеличивается и может достигать трети населения планеты. Показатели летальности, в значительной степени, зависят от биологических свойств возбудителя, наличия специфических средств лечения и профилактики, организации медицинской помощи населению и тому подобное [3, 4].

Первая, зафиксированная в истории, пандемия гриппа (испанский грипп или «испанка») охватила весь земной шар в период с 1918-1920 гг. По оценкам ВОЗ, 500 млн. человек от южных морей до Северного полюса стали жертвами испанского гриппа. Причиной стал вирус гриппа типа А (H1N1). Несмотря на название, это забо-

левание, вероятно, началось не в Испании. В течение войны Испания была нейтральной страной и не применяла жесткой цензуры к своей прессе, которая могла бы свободно публиковать ранние сообщения о болезни. В результате люди ошибочно полагали, что заболевание было специфичным для Испании [1, 5, 6].

Вторая опустошительная пандемия - азиатский грипп, продлилась с 1957 по 1958. Это заболевание в Китае унесло жизни более 1 млн. человек. Вирус, вызвавший пандемию, составлял сочетание вирусов птичьего гриппа (H2N2). Третья масштабная пандемия - Гонконгский грипп, вызванная гриппом H3N2, за данный период было зарегистрировано около 34 тыс. летальных исходов [1, 5, 7].

Четвертая пандемия - это пандемия нашего времени, вызванная в очередной раз вирусом свиного гриппа (типа А): 2009-2010. Пандемия свиного гриппа 2009 г. была вызвана новым штаммом H1N1, который возник в Мексике весной 2009 г., а затем распространился на весь мир. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2009 г. случилось 18 449 смертей от вируса гриппа. В это число вошли только случаи лабораторно подтвержденных заражений вирусом H1N1. По данным CDC, пандемия гриппа 2009 года в основном поражала детей и людей молодого возраста, 80% смертей зарегистрировано у людей моложе 65 лет. После пандемического подъема гриппа интенсивность его эпидемического процесса значительно снизилась, что позволило перевести его в категорию сезонного гриппа, а вирус включить в состав сезонных 3- или 4-компонентных вакцин [1, 3, 4, 6].

Поскольку вирус А (H1N1) pdm09 продолжал циркулировать одновременно с другими возбудителями сезонного гриппа (А (H3N2) и В), проявляя различную активность на разных территориях в течение 2011 - 2014 гг., и учитывая широкое применение вакцинопрофилактики гриппа в развитых странах, значительная доля населения Планеты на данный момент уже приобрела иммунитет к этой инфекции. После обнаружения первого штамма вируса в 2009 г. у вируса наметился определенный генетический дрейф и был определен несколько его генетических групп [2, 5, 7].

Анализируя данные ВОЗ, за сезон 2019/2020 в Европейском регионе, было отмечено, что активность гриппа продолжила рост. Наблюдалась совместная циркуляция вирусов гриппа обоих типов - А и В с преобладанием (69%) вирусов типа А. В большинстве об-

разцов от пациентов с тяжелыми формами гриппа, проходящих лечение в ОРИТ и других стационарных отделениях, выявлены вирусы гриппа типа А.

В следующем эпидсезоне 2020/2021, по данным ВОЗ, уровень заболеваемости населения ОРВИ и гриппом существенно понизился по всему миру. На данный момент абсолютно во всех странах и регионах наблюдается низкий уровень заболеваемости гриппом. По данным ВОЗ перестали циркулировать все подтипы вируса. Если в сезоне 2019-2020 г. лидировал подтип А, в том числе штамм *H1N1*, и значительный вклад в заболеваемость вносил грипп В, то в 2020-2021 гг. ни один из подтипов не получил широкого распространения в мире в целом [2, 8, 9].

По данным Центров по профилактике и контролю заболеваемости (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), низкие показатели заболеваемости гриппом в 2020 г. оказались даже ниже межсезонного уровня. Возможно, это самый низкий показатель заболеваемости гриппом за последние 100 лет [2, 9].

По данным многолетних наблюдений на территории Республики в XXI веке эпидемические всплески острых респираторных вирусных инфекций происходят с периодичностью в 2 и 4 года. Начиная с 2008 г. заболеваемость гриппом уменьшилась в 10 и более раз и регистрируется на уровне спорадических случаев. Сравнительный анализ заболеваемости городского и сельского населения за последние годы наблюдений свидетельствует о незначительном вовлечении в эпидемический процесс жителей сельской местности. В пейзаже циркулирующих вирусов предыдущего эпидемического сезона определялись разнообразные респираторные вирусы, но только не гриппозной этиологии.

Отличия гриппа от ОРВИ:

1. Широкая и повсеместная распространенность, обусловленная постоянными мутациями вируса и появлением новых штаммов.
2. Развитие постинфекционных осложнений, в том числе часто встречающихся патологий сердца (миокардит или перикардит) и мозга (энцефалит, менингоэнцефалит и арахноидит).
3. Высокий уровень смертности: по данным Европейской рабочей группы, во время эпидемий количество смертей может достигать 870 на 100 тыс. населения. Доказано, что после гриппа и ОРВИ возрастает частота развития инфаркта миокарда, в т. ч. и со

смертельным исходом. Летальность у больных с ХОБЛ после гриппа может достигать 30% в сравнении с 0,1% у здоровых.

4. Антивирусные препараты, в частности ингибиторы нейраминидазы, пока признаны эффективными, однако результаты вирусологического мониторинга, проводимого по всему земному шару, показывают, что в последние годы возросла способность вируса становиться резистентным к осельтамивиру и амантадину. По данным ГУ НИИ гриппа РАМН, доля вирусов H1N1, устойчивых к осельтамивиру, составляет более 90%.

Известно, что первый возбудитель гриппа был открыт в 1933 г. и назван вирусом гриппа А. На данный момент имеются сведения о существовании огромного количества различных видов, типов и подтипов вирусов гриппа, выделенных от человека, птиц и животных. В настоящее время среди людей циркулируют вирусы гриппа подтипов А (H1N1) и А (H3N2). Вирусы гриппа В не подразделяются на подтипы, но могут подразделяться на линии. В настоящее время циркулируют вирусы гриппа типа В (В/Ямагата и В/Виктория). Вирус гриппа С выявляется реже и обычно приводит к легким инфекциям. Поэтому он не представляет угрозы для общественного здравоохранения. Вирусы группы D в основном инфицируют крупный рогатый скот. По имеющимся данным люди к ним невосприимчивы.

Как известно, резервуаром вируса и источником гриппозной инфекции являются больные гриппом в остром периоде заболевания, реже – реконвалесценты, выделяющие вирус в течение 2-3 недель от начала заболевания, возможно, вирусоносители. Условия формирования вирусоносительства мало изучены. При этом также стоит рассматривать возможность прямой передачи вируса от животного человеку. Вспышки гриппа в Нью-Джерси (1976 г.) и Гонконге (1997 г.) дают основания предполагать, что данный вариант передачи вируса все-таки существует. Первая вспышка была вызвана вирусом гриппа свиней А (HswN1), вторая – вирусом птичьего гриппа А (H5N1). Механизм передачи возбудителя при гриппе – аэрогенный, который реализуется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и реже – контаминационным путем, например, через предметы быта.

Ежегодная высокая восприимчивость населения к гриппу определяется способностью вируса к антигенной изменчивости. Наиболее важным в эпидемиологическом аспекте является изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих

поверхностные белки вирусов гриппа типов А и В. Эпидемические подъемы заболеваемости каждые 2-3 года связаны с антигенным дрейфом, в результате которого вирус частично преодолевает постинфекционный иммунитет, ранее сформировавшийся среди населения. Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа типа А приводит к быстрому распространению инфекции во всем мире (пандемия) с увеличением числа тяжелых форм заболевания и количества летальных исходов.

Самым эффективным методом профилактики сезонного и пандемического гриппа и его тяжелых последствий является вакцинация, которая в абсолютном большинстве предотвращает заболеваемость гриппом, уменьшает количество тяжелых осложнений и летальных исходов. Учитывая одновременную циркуляцию сезонных и пандемического штаммов вируса гриппа, ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию против сезонного и пандемического гриппа.

Система мониторинга и определение состава вакцин от гриппа включает 4 ключевые лаборатории, которые собирают информацию из 136 Национальных Центров гриппа в 106 странах мира и определяют актуальный на следующий сезон состав штаммов. ВОЗ проводится постоянный мониторинг заболеваемости гриппом во всех странах мира для осуществления своевременных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение пандемического распространения гриппа.

Среди взрослых лиц в первую очередь рекомендуется проводить вакцинацию медицинскому персоналу, лицам с кардиоваскулярной патологией и патологией дыхательной системы, а также с онкологическими заболеваниями и диабетом. Глобальная система ВОЗ по эпиднадзору за гриппом и ответным мерам (GISRS) – система национальных центров по гриппу и центров сотрудничества ВОЗ по всему миру – постоянно отслеживает актуальные штаммы вирусов гриппа, циркулирующие среди людей, и соответственно этому дважды в год обновляет состав вакцин. В настоящее время после выявления и изоляции нового штамма вируса гриппа с пандемическим потенциалом требуется всего 5-6 месяцев для получения первых партий одобренной вакцины. Вакцина против гриппа наиболее эффективна, когда антигены циркулирующих вирусов хорошо сочетаются с гриппозными антигенами, содержащимися в вакцинах.

Множеством исследований продемонстрировано, что грипп не-

вероятно опасен для беременных женщин и новорожденных детей. В период пандемии, вызванной вирусом А (H2N2) 1957, летальность среди женщин, находившихся на разных сроках беременности, составила более 50%. Во время пандемии, вызванной вирусом А (H2N1) 2009, по разным данным летальность среди беременных составила в Великобритании – 6%, в США и Австралии – до 16%, в России (на примере Ульяновской области) – 42,8%. Перинатальная смертность среди младенцев, родившихся от заболевших гриппом беременных, – 39:1000 по сравнению с тем же показателем у детей от неинфицированных гриппом матерей – 7:1000. Поэтому с 2014 г. вакцинация дополнительно показана беременным, а также подлежащим призыву на военную службу и людям с хроническими заболеваниями.

Приоритетом в настоящее время является использование четырехвалентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунитета. В России такой вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ, является Ультрикс® Квадри- вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная расщепленная. Препарат представляет собой смесь протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А(подтипы А (H1N1) и А (H3N2)) и типа В (линии Ямагата и Виктория) в фосфатно-солевом буферном растворе. Важным отличием является то, что в ее составе содержится не менее 15 мкг антигена каждого штамма вируса согласно рекомендациям ВОЗ. Изучение иммуногенной активности четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины для профилактики гриппа Ультрикс® Квадри показало, что вакцина соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации. Показания к применению вакцины Ультрикс® Квадри – активная ежегодная профилактическая иммунизация против сезонного гриппа детей с 6 месяцев, беременных и взрослых до 60 лет.

Предположительно, по данным многих экспертов по изучению гриппа, первой причиной значительного сокращения передачи вируса гриппа в эпидсезоне 2020/2021 являются различные меры гигиены и физического дистанцирования. В них входит целый комплекс мероприятий, включающий социальное дистанцирование, введение карантинного режима во многих странах мира, обязательное ношение медицинских масок и перчаток, использование антисептических растворов, введение дистанционного обучения и

работы (в некоторых сферах деятельности), ограничение посещения общественных мероприятий и заведений. Перечисленные факторы значительно влияют на распространение вируса гриппа ввиду того, что его основным путем передачи является воздушно-капельный, а перечисленные мероприятия направлены на его подавление.

Еще одним важным фактором является существование феномена интерференции, который обусловлен способностью клетки, пораженной одним вирусным агентом, ограничивать проникновение другого, что, вполне вероятно, и произошло с вирусами гриппа вследствие обширного распространения SARS-CoV-2. Помимо снижения восприимчивости «хозяина» к инфицированию, не исключена также и естественная, эволюционная межвидовая конкуренция двух вирусных агентов.

На фоне эпидемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как никогда востребованной оказалась вакцинация от гриппа. В различных регионах РФ охват вакцинопрофилактикой достигал 50% и даже 60% от всего населения. Следует признать, что, несмотря на все сложности, вакцинальная кампания 2020 г. против гриппа была одной из самых эффективных.

У вируса наблюдается чрезвычайная изменчивость генома. Регулярно появляются новые генетические варианты (штаммы), которые по своим антигенным характеристикам значительно отличаются от предшественников. Иммунологическая память человека, который переболел гриппом в предыдущем сезоне, оказывается бесполезной. Она не распознает вирус, который отлично замаскировался, и не может защитить от заболевания. Бессильными оказываются и вакцины, созданные с учетом особенностей вирусов, которые давно уже изменились. Ни один ученый в мире не может на 100% точно предсказать, какие штаммы вируса гриппа будут актуальны в следующих сезонах. Они лишь делают предположения, и на их основе создаются вакцины.

В прошлом году эксперты предупреждали о возможности наступления твиндемии — одновременной эпидемии нового коронавируса и гриппа, и поэтому настаивали на вакцинации. Ожидания не сбылись, и случаев гриппа оказалось рекордно мало.

Но на эпидсезон 2021 – 2022 годов приготовлен еще один смелый прогноз. Согласно ежегодному отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с сентября 2020 года по январь 2021-го в мире на-

блюдалась очень низкая циркуляция вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B, а их соотношение варьировалось в разных странах. Среди всех проведенных тестов на вирус гриппа доля положительных образцов составила менее 0,2%, сообщает ВОЗ о прошедшем эпидсезоне. Для сравнения: в предыдущие три сезона 2017–2020 годов процент положительных результатов равнялся в среднем 17%.

Эксперт CDC по инфекционным заболеваниям Тимоти Уйеки рассказал, что из-за непредсказуемости гриппа существует неопределенность, каким будет сезон 2021–2022, более тяжелым или нет. С другой стороны, меньшая циркуляция вируса оставляет ему меньше шансов мутировать, так как мутации — это важная причина, по которой специалисты могут не угадать новые штаммы.

Выводы

Вакцинация в следующем сезоне может оказаться особенно эффективной для сезона гриппа 2021–2022 годов. Вакцины должны содержать следующие компоненты: A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус; A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-подобный вирус; B/Washington/02/2019 (линия B/Victoria)-подобный вирус (вакцины на основе куриных эмбрионов) либо A/Wisconsin/588/2019 (H1N1) pdm09-подобный вирус; /Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-подобный вирус; B/Washington/02/2019 (линия B/Victoria)-подобный вирус (клеточные или рекомбинантные вакцины). Для четырехвалентных вакцин должен дополнительно добавляться B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata)-подобный вирус.

Литература

1. Брико, Н. И. 100 лет пандемии «испанки». Эволюция вируса гриппа и развитие гриппозных вакцин / Н. И. Брико // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 68–97.
2. Грипп в период пандемии COVID-19, эпидемиологическая характеристика, подходы к вакцинации / Е. И. Краснова, Г. С. Карпович, В. В. Проворова, А. Е. Шестаков, Ю. В. Казакова // Лечащий Врач. – 2021. – № 4. – С. 50–56.
3. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы / Н. И. Брико, В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Н. А. Полежаева, Т. С. Салтыкова // Лечащий врач. – 2019. – № 12. – С. 53–58.
4. Кареткина, Г. Н. Грипп и другие острые респираторные инфекции: современные принципы и практика лечения / Г. Н. Кареткина // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 54–57.
5. Марковская, Н. В. Вакцинация как профилактика ОРВИ и гриппа [Текст] / Н. В. Марковская, О. Н. Старинец, М. А. Ситникова // Вестник научных конференций. – 2018. – № 11-3 (39). – С. 65–66.

6. Никифоров, В.В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным: метод. рекомендации / В.В. Никифоров, Л.В. Колобухина, Т.Г. Суранова. – М.: Спецкнига, 2018. – 24 с.

7. Орлова, Н.В. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций / Н.В. Орлова, Т.Г. Суранова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2. – № 21 (358). – С. 29-34

8. Смородинцева, Е.А. Этиология современного гриппа / Е.А. Смородинцева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 1. – С. 5-9.

9. Эпидемиология и вакцинопрофилактика гриппа в условиях COVID – 19 / М.П. Костинов, Е.Г. Симонова, Н.Н. Филатов // учебное пособие для дополнительного профессионального образования врачей. – 2021. – 44 с.

Резюме

Хабарова А.В., Соцкая Я.А. Особенности гриппа в период пандемии Covid-19.

Вспышка инфекционного заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) продолжает развиваться, и на фоне этого проводится сравнение данного заболевания с гриппом. Важные медико-санитарные меры, которые все могут предпринимать для предотвращения инфекции, являются одинаковыми, например: гигиена рук и соблюдение дыхательного этикета (кашлять в локоть или в бумажный платок с последующим незамедлительным выбрасыванием). В приведенной статье освещается современная эпидемиологическая характеристика гриппозной инфекции в период пандемии COVID-19, рассматриваются вероятные причины развития подобных изменений, подходы к вакцинации от гриппозной инфекции.

Ключевые слова: грипп, COVID-19, неспецифическая и специфическая профилактика.

Summary

Khabarova A.V., Sotskaya J.A. Features of influenza during the Covid-19 pandemic.

The outbreak of an infectious disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) continues to develop, and against this background, a comparison of this disease with the flu is being carried out. Important health measures that everyone can take to prevent infection are the same, for example: hand hygiene and observance of respiratory etiquette (coughing into the elbow or into a paper handkerchief, followed by immediate disposal). The article highlights the current epidemiological characteristics of influenza infection during the COVID-19 pandemic, discusses the likely causes of such changes, approaches to vaccination against influenza infection.

Keywords: influenza, COVID-19, nonspecific and specific prevention.

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

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19****И.А. Шаповалова¹, К.А. Саламех¹, О.И. Ищенко², А.П. Глянченко²**¹ ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»² ГУ «ЛГМБ №4» ЛНР**Введение**

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, стала серьезной проблемой во всем мире. Появившись в 2019 г. в Китае и приведя к пандемии, SARS-CoV-2 из семейства коронавирусов поставил человечество и в первую очередь медико-биологические науки перед сложнейшей проблемой борьбы с новым инфекционным агентом [5]. Общее число инфицированных на планете в настоящее время составляет более 274 млн в 209 странах, умерших — более 5 млн [2,12]. Мировая летальность на сегодняшний день составляет 1,95%. Эти цифры продолжают расти каждый день, и, по мнению многих специалистов, пик эпидемии в некоторых странах еще не пройден [1]. Число заболевших COVID-19 в Российской Федерации превышает 10 млн, число летальных случаев — около 300 тыс. [8]. Количество зараженных в ЛНР составляет чуть более 21 тыс., количество летальных исходов — около 3 тыс.

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся ко второй группе патогенности. Рядом авторов установлено, что в проникновении вируса в клетки-мишени основную роль играют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [4]. Эти рецепторы экспрессированы на поверхностях эпителия верхних дыхательных путей, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелия сосудов, макрофагов.

Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, что определяет поражение легких как основное клиническое проявление заболевания. Наличие рецепторов АПФ2 на мембранах эпителия желудка и энтероцитов предполагает развитие катарального гастроэнтероколита. Некоторые исследования описывают поражение нейронов головного мозга и глии, которые также имеют АПФ2-рецепторы, при этом закономерно проявление неврологи-

ческой симптоматики и потери обоняния [11]. По другим данным, anosmia может быть связана с поражением клеток слизистой оболочки носа и/или отеком слизистой оболочки носоглотки [5,13].

Особую роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19, особенно при тяжелом течении, играет избыточный ответ иммунной системы с массивным высвобождением цитокинов — «цитокиновый шторм» [6, 10], который определяет возникновение и прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Происходит избыточная активация цитотоксических лимфоцитов и макрофагов, которые индуцируют выработку большого количества провоспалительных цитокинов: интерлейкинов ИЛ-1, -2, -6, -8, -10, фактора некроза опухоли α , а также маркеров воспаления — С-реактивного белка и сывороточного ферритина, что приводит к гипervоспалительной реакции [7].

Другим важным звеном патогенеза COVID-19 является вирусное поражение сосудов микроциркуляторного русла. При этом наблюдается полнокровие капилляров междольковых перегородок, ветвей легочных артерий и сдвиг эритроцитов, а также периваскулярные и интраваскулярные кровоизлияния. Для коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, характерно развитие тромбозов сосудов и тромбозмболии легочной артерии.

Так как особенности клиники нового инфекционного заболевания недостаточно ясны, многие аспекты патогенеза COVID-19 нуждаются в дальнейших исследованиях.

Целью работы было выявление клинико-эпидемиологических особенностей коронавирусной инфекции у больных, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении №3 ГУ «Луганская городская многопрофильная больница №4» ЛНР.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 62 пациента с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденный случай, средней тяжести. Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 0-I», в возрасте от 35 до 65 лет, средний возраст больных составил $49,2 \pm 2,6$ лет, преобладали пациенты в возрасте от 41 до 55 лет. Из них было 23 (37,1%) мужчины и 39 (62,9%) женщин. У всех пациентов был идентифицирован вирус SARS-Cov-2 методом ПЦР. Диагноз был установлен в соответствии с актуальными на момент исследования временными методическими рекоменда-

циями РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». В стандартное лабораторное обследование входили общий анализ крови, коагулограмма, определение С-реактивного белка, D-димера, ферритина. Инструментальная диагностика включала пульсоксиметрию с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности (ДН) и оценки выраженности гипоксемии, а также компьютерную томографию (КТ) или рентгенографию (R) органов грудной клетки.

Статистическую обработку полученных результатов обследования осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600+ с помощью дисперсионного анализа с применением стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows professional^{sp}, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica [3].

Полученные результаты и их обсуждение

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что у 9 (14,5%) больных был контакт с больными COVID-19, 48 (77,4%) — отрицали контакт с инфицированными и 5 (8,1%) — сомневались в наличии такого контакта. Все обследованные больные были госпитализированы на 5–14-й день болезни, причем большая часть поступила позже 10-го дня от начала заболевания, а именно 42 пациента (67,7%) (табл. 1), более половины из них получали лечение на амбулаторном этапе с диагнозом «ОРВИ», часть больных получали антибактериальную терапию без видимого эффекта.

Таблица 1

Сроки поступления больных с COVID-19 в инфекционный стационар

		День заболевания при госпитализации в стационар		
		5-7	8-10	11 и более
Количество пациентов	абс.	8	12	42
	%	12,9	19,4	67,7

Более половины исследуемых пациентов — 39 (62,9%) человек — имели сочетанную сопутствующую патологию. Преобладали сердечно-сосудистые заболевания: ГБ (46,2%), ИБС (35,9), сахарный диабет (20,5%), ожирение (15,4%), заболевания пищеварительной системы (12,8%) и дыхательной системы (7,7%), онкологические заболевания в анамнезе (5,1%) (табл. 2).

На момент поступления в стационар все больные предъявляли жалобы на общую слабость. Повышение температуры тела чаще

до субфебрильных цифр отмечалось у 60 пациентов (96,7%). На одышку при умеренной физической нагрузке жаловались 55 пациентов (88,7%). У 48 человек (77,4%) отмечался кашель, причем у 32 пациентов (51,6%) отмечался сухой кашель, в то время, как влажный кашель наблюдался у 16 человек (25,8%). На заложенность носа и ринит предъявляли жалобы 27 больных (43,6%). Дискомфорт в грудной клетке беспокоил 19 пациентов (30,7%). Такие характерные для коронавирусной инфекции симптомы как потеря обоняния и вкуса отмечались лишь у 9 (14,5%) и 7 (11,3%) пациентов соответственно. (табл. 3).

Таблица 2

Сопутствующая патология у больных с COVID-19

Патология	Частота встречаемости	
	абс.	%
Гипертоническая болезнь	18	46,2
ИБС	14	35,9
Сахарный диабет	8	20,5
Ожирение	6	15,4
Заболевания ЖКТ	5	12,8
Заболевания дыхательной системы	3	7,7
Онкологические заболевания в анамнезе	2	5,1

При проведении объективного обследования установлено, что аускультативно у 49 пациентов (79,1%) отмечается жесткое дыхание, у 11 больных (17,7%) - ослабленное, у 2 пациентов (3,2%) отмечалось везикулярное дыхание. У 46 больных (74,2) выслушивалась крепитация, чаще в нижних отделах, у 16 человек (25,8) - сухие хрипы. У всех обследованных больных наблюдаются достоверные изменения показателей сатурации кислорода (SpO_2), частоты дыхательных движений (ЧДД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 4).

При проведении лабораторного исследования установлено, что в клиническом анализе крови все показатели, за исключением СОЭ оставались в пределах нормы. Показатель СОЭ в среднем составлял 38 ± 2 мм/ч ($p < 0,05$).

При проведении специального биохимического обследования отмечены достоверные изменения изученных показателей. С-реактивный белок повышался у всех пациентов и составлял в среднем $47,4 \pm 1,2$ мг/л ($p < 0,05$). Уровень ферритина в сыворотке крови

больных был также достоверно выше нормы и составлял в среднем $742 \pm 8,3$ мкг/л ($p < 0,05$). Содержание Д-димера у обследуемых пациентов превышал показатели нормы и в среднем равнялся $1123 \pm 9,7$ ФЭЕ/мл ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таблица 3

Основные симптомы у больных с COVID-19

Симптомы	Частота встречаемости	
	абс.	%
Слабость, утомляемость	62	100
Повышение температуры тела	60	96,7
Головная боль, головокружение	23	37,1
Одышка	55	88,7
Сухой кашель	32	51,6
Кашель с мокротой	16	25,8
Заложенность носа, ринит	27	43,6
Дискомфорт в грудной клетке	19	30,7
Аносмия	9	14,5
Нарушение вкуса	7	11,3
Потеря аппетита	4	6,5
Боль в мышцах и суставах	6	9,7
Тошнота	8	12,9

Таблица 4

Объективные показатели у больных с COVID-19

Показатель	Значение	P
SpO ₂	$93,7 \pm 0,4$	$< 0,05$
ЧДД	$20,8 \pm 0,2$	$< 0,05$
ЧСС	$86,3 \pm 0,6$	$< 0,05$

При проведении инструментального исследования, у 51 пациента (82,3%) проводилась рентгенография ОГК, и лишь у 11 (17,7%) пациентов была проведена КТ ОГК. По результатам проведенного обследования 6 пациентов (9,7%) относились к первой клинической группе, 17 (27,4%) - ко второй и 39 больных (62,9%) к третьей клинической группе. Очевидно, что новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-Cov-2, не просто острая респираторная вирусная инфекция и не просто вирусная пневмония, а системное заболевание с полиорганным по-

ражением, которое требует дальнейших исследований. Все пациенты, переболевшие COVID-19, нуждаются в дальнейшем наблюдении для выявления, оценки и лечения отдаленных последствий.

Таблица 5

Лабораторные показатели у больных с COVID-19

Показатель	Значение	P
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,62 \pm 0,1$	$<0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	$6,4 \pm 0,3$	$<0,05$
Лимфоциты, %	$22,6 \pm 1,8$	$<0,05$
Нейтрофилы, %	$66,2 \pm 2,6$	$<0,05$
Моноциты, %	$7,4 \pm 0,6$	$<0,05$
Тромбоциты, $10^9/л$	$216,7 \pm 4,3$	$<0,05$
СОЭ, мм/ч	38 ± 2	$<0,05$
С-реактивный белок, мг/л	$47,4 \pm 1,2$	$<0,05$
Ферритин, мкг/л	$742 \pm 8,3$	$<0,05$
Д-димер, ФЭЕ/мл	$1123 \pm 9,7$	$<0,05$

Выводы

1. Сложность ранней диагностики коронавирусной инфекции COVID-19, которая заключается в отсутствии специфических клинических симптомов заболевания, приводит к поздней госпитализации, и, следовательно, к позднему началу адекватной терапии данного заболевания.

2. При проведении клинико-лабораторного исследования пациентов с COVID-19 установлено, что данное заболевание поражает не только органы дыхательной системы, но и другие органы и системы.

3. Исходя из полученных данных, мы считаем перспективным и целесообразным дальнейшее изучение проблемы коронавирусной инфекции COVID-19.

Литература

1. Биличенко, Т.Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т.Н. Биличенко // Обзор данных. Академия медицины и спорта. - 2020. - № 1(2). - С. 14–20.
2. Гончарова, Е. В. Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени / Е.В. Гончарова, А.Е. Донников, В.В. Кадочникова // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2020. - № 13(1). - С. 52–63.

3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
4. Маннанова, И.В. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19 / И.В. Маннанова, В.Т. Семенов, Ж.Б. Понежева // Российский медицинский журнал. - 2021. - №4. - С. 22-25.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Версия 14.0 (27.12.21).
6. Муркамилов, И.Т. Функция почек и изменения цитокинового профиля при COVID-19 / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. - 2020. - Т. 12. № 3. - С. 22-30.
7. Полушин, Ю.С. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 / Ю.С. Полушин, И.В. Шлык, А.М. Гинзбург // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2021. - №18(4). - С. 20-28.
8. Романов, Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. / Б.К. Романов // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2020. - № 8(1). - С. 3–8.
9. Тамм, М. В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии / М.В. Тамм // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2020. - № 13(1). - С. 43–51.
10. Хизроева, Д.Х. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии / Д.Х. Хизроева, М.В. Третьякова М.В., Е.В. Слуханчук // Акушерство, Гинекология и Репродукция. - 2020. - № 14(2). - С. 132–147.
11. Ackermann, M. Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnle // N Engl J Med. - 2020. - № 383(2). - P. 120-128.
12. Giamarellos-Bourboulis, E.J. Complex Immune Dysregulation In COVID-19 Patients With Severe Respiratory Failure / E.J. Giamarellos-Bourboulis, M. G. Netea, N. Rovina // Cell Host and Microbe. - 2020. - № 27(6). - P. 992–1000.
13. Li J. Virus-Host Interactome and Proteomic Survey Reveal Potential Virulence Factors Influencing SARS-CoV-2 Pathogenesis / J. Li, M. Guo, X. Tian // Med (NY). - 2021. - № 2(1). - P. 99–112.

Резюме

Шаповалова И.А., Саламех К.А., Ищенко О.И., Глянченко А.П. Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19.

В результате проведенного исследования нами установлено, что сложность ранней диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 заключается в от-

сутствии специфических клинических признаков данного заболевания, что ведет к поздней госпитализации, несвоевременному началу адекватной терапии, а, следовательно, к более тяжелому течению патологического процесса и развитию осложнений. Результаты проведенного клинико-лабораторного обследования указывают, что коронавирусная инфекция COVID-19 является не только острой респираторной вирусной инфекцией, а системным заболеванием с полиорганным поражением.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, клинико-лабораторные особенности.

Summary

Shapovalova I.A., Salamekh K.A., Ishchenko O.I., Glyanenko A.P. *Clinical and laboratory features of coronavirus infection COVID-19.*

As a result of our study, we found that the difficulty of early diagnosis of coronavirus infection COVID-19 lies in the absence of specific clinical signs of this disease, which leads to late hospitalization, untimely initiation of adequate therapy, and, consequently, to a more severe course of the pathological process and the development of complications. The results of the clinical and laboratory examination indicate that the coronavirus infection COVID-19 is not only an acute respiratory viral infection, but a systemic disease with multiple organ damage.

Key words: coronavirus infection COVID-19, clinical and laboratory features.

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

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ

**А.С. Шевченко¹, Е.В. Щукина¹, П.А. Алешечкин¹,
Г.С. Рыбалко^{1,2}, И.В. Сарбаш²**

¹ – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», МЗ ДНР

² – Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, МЗ ДНР

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) левого желудочка (ЛЖ) является острой социально значимой проблемой во всем мире, приводящей к ранней инвалидизации и резкому снижению трудоспособности населения [3]. У данной категории больных резко снижается продолжительность и качество жизни. Кроме этого, повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и летального исхода, при сравнении с категорией лиц того же возраста, не перенесших ИМ [6, 8]. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных ИМ, вопросы лечения осложнений и прогнозирование течения заболевания остаются актуальными и по настоящее время.

Процессы, происходящие в миокарде ЛЖ после перенесенного ИМ приводят к развитию его ремоделирования – структурно-функциональной перестройки с развитием гипертрофии и дилатации полостей сердца, что в дальнейшем способно приводить к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности [13].

Дилатация полостей предсердий согласно Фремингемскому исследованию, является независимым фактором, способствующим повышению риска развития наджелудочковых аритмий в целом и, особенно, фибрилляции предсердий (ФП) [9, 13].

Взаимосвязь между ФП и ИМ была выявлена давно и по данным многочисленных исследований, частота встречаемости ФП при ИМ колеблется от 6% до 21% [2]. Широкая распространенность ИМ и частота аритмических осложнений в виде ФП делают актуаль-

ность изучения вопросов патогенеза данного процесса еще более значимым. Развитие аритмий в острой стадии ИМ способно приводить к ухудшению интракардиальной гемодинамики, а как следствие, гипоперфузии коронарных артерий и возобновлению ишемии, вплоть до развития рецидива ИМ [4].

Кроме этого, ФП оказывает значимое неблагоприятное влияние на общую гемодинамику [11]. Кардиальная летальность больных с ФП в 2-2,5 раза превышает таковую у больных с синусовым ритмом, в 5-7 раз возрастает частота системных тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [1, 7, 8].

Структурное ремоделирование миокарда в целом, и предсердий, в частности с увеличение количества соединительной ткани и развитием фиброза приводит к электрической диссоциации и локальным нарушениям проведения, что является субстратом для формирования волн re-entry [5, 12, 14]. Значительный объем данных, имеющийся к настоящему моменту, в большей мере предоставляет информацию о последствиях развития аритмий, в том числе и ФП при ИМ, однако нет достаточно данных о прогнозировании развития ФП при остром ИМ [7, 10, 14]. Данное обстоятельство обуславливает необходимость как дальнейшего изучения особенностей развития и течения ФП, так и поиска новых подходов в организации и оптимизации лечения данного осложнения.

Одним из наиболее эффективных методов регистрации нарушений ритма является проведение суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру (ХМ ЭКГ). Данный метод имеет ряд преимуществ в сравнении со стандартной ЭКГ. Одним из наиболее значимых является длительность исследования, которая позволяет достоверно зарегистрировать нарушения ритма и проводимости как во время бодрствования, так и во время сна. Кроме этого, ХМ позволяет проводить исследование во время физической нагрузки (ходьбе, проведении лестничных проб), что может позволить связать нарушения ритма и проводимости с ишемизацией миокарда.

Цель исследования - оценить влияние наджелудочковой эктопической активности миокарда и нарушение деятельности АВ-узла на формирование ФП у пациентов в постинфарктном периоде.

Материал и методы исследования

Под проспективным наблюдением находилось 114 пациентов, перенесших острый ИМ в возрасте от 43 до 85 лет (средний возраст

57±2,62 (95%ДИ:54,38-59,62) лет). Длительность исследования составила 12 месяцев. Исследование завершили 100 человек: 9 пациентов (7,89%) отказались от участия, 5 пациентов (4,39%) умерли.

Пациенты были распределены на 4 клинических группы по гендерному признаку и наличию зарегистрированных пароксизмов ФП. В I группу вошли 26 мужчин (26%) с зарегистрированной ФП. Во II группу было включено 37 мужчин (37%), у которых сохранялся синусовый ритм в течение всего периода наблюдения. В III группу вошло 25 женщин (25%) с зарегистрированными пароксизмами ФП. В IV группу было включено 12 женщин (12%), у которых сохранялся синусовый ритм в течение всего исследования.

Исследование проводилось в 3 этапа. Первый этап проходил с первых до 14 суток от начала ИМ в условиях кардиологического отделения. Второй и третий этапы проходили в амбулаторных условиях на 6-й и 12-й месяцы от перенесенного ИМ. Каждый из этапов включал в себя одинаковый объем лабораторных и инструментальных исследований: больным проводилась ЭКГ в 12 отведения с помощью аппарата ЭК12Т-01-«Р-Д» (Россия, г. Ростов-на-Дону, компания «НПП «Монитор»), ХМ ЭКГ аппаратом «Кардиотехника-04-3» (Россия, г. Санкт-Петербург, компания «ИНКАРТ») в течение 24 часов.

Статистический и математический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 5.5, MedStat. Достоверно значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Методом регрессионного анализа были выявлены показатели, полученные в результате ХМ ЭКГ, оказавшие наибольшее влияние на развитие ФП у больных ИМ. К ним относились средняя продолжительность интервала PQ во время сна и во время бодрствования, количество одиночных, парных и групповых наджелудочковых экстрасистол в сутки. Анализ полученных данных проводился с применением критерия Вилкоксона и χ^2 .

У пациентов группы I и II средняя продолжительность интервала PQ во время бодрствования на всех этапах исследования статистической разницы не имела.

Как видно из таблицы 1 отсутствовали статистически значимые отличия средней продолжительности интервала PQ во время бодрствования на всех этапах исследования в I и II группах. В тоже время установлены достоверные различия по средней продолжительнос-

ти интервала PQ во время бодрствования в III и IV группах на всех этапах исследования ($p < 0,01$).

Таблица 1

**Показатели продолжительности среднего интервала PQ
во время бодрствования у исследуемых ($Me \pm m$ (25;75%))**

Этап	Группа			
	I (n=26)	II (n=37)	III (n=25)	IV (n=12)
1 этап	176,091±4,425	181,057±3,926	199,391±8,152 *	160,727±2,305 *
2 этап	190,500±6,621	192,371±4,139	218,913±9,810 *	163,909±4,109 *
3 этап	190,500±6,621	190,886±3,718	215,043±10,128*	162,364±4,990 *

Примечание: в табл. 1-5 I – группа мужчин с ФП, II – группа мужчин с синусовым ритмом, III – группа женщин с ФП, IV – группа женщин с синусовым ритмом, * - статистически значимые отличия в группах с одинаковым гендерным признаком (все $p < 0,01$)

Анализ данных средних значений продолжительности интервала PQ во время сна на всех этапах исследования в I и II группах продемонстрировал отсутствие статистически значимых отличий средней. Достоверные различия по средней продолжительности интервала PQ во время бодрствования были выявлены в III и IV группах на всех этапах исследования ($p < 0,01$ для всех пар сравниваемых признаков) (таблица 2).

Таблица 2

**Показатели продолжительности среднего интервала PQ
во время сна у исследуемых ($Me \pm m$ (25;75%))**

Этап	Группа			
	I (n=26)	II (n=37)	III (n=25)	IV (n=12)
1 этап	180,864±4,238	190,514±4,329	206,826±8,911 *	165,455±2,974 *
2 этап	197,773±7,258	203,886±4,854	230,783±12,099 *	168,727±4,462 *
3 этап	198,818±9,662	200,686±4,570	225,957±12,207 *	171,364±4,035 *

Для оценки наджелудочковой электрофизиологической активности учитывалось наличие наджелудочковой экстрасистолы, которая регистрировалась на всех этапах исследования у пациентов как с ФП, так и с синусовым ритмом.

Анализируя данные, представленные в таблице 3 выявлено, что при сравнении средних показателей в I и II группе на 3 этапе иссле-

дования и в III и IV группах на 2 и 3 этапах исследования статистически значимых отличий выявлено не было.

Таблица 3

Показатели количества одиночных наджелудочковых экстрасистол в сутки у исследуемых ($Me \pm m$ (25;75%))

Этап	Группа			
	I (n=26)	II (n=37)	III (n=25)	IV (n=12)
1 этап	973,09±314,88 *	47,06±11,83 *	1466,87±585,35*	25,91±5,37 *
2 этап	550,86±244,80 *	63,31±12,02 *	48,00±12,93	34,46±7,59
3 этап	318,82±122,36	508,54±321,85	131,00±57,32	113,36±42,17

Согласно представленным данным в таблице 4 не выявлено статистически значимых отличий при сравнении средних показателей в I и II группе на 2 и 3 этапах исследования. В тоже время в III и IV группах на всех этапах исследования статистически значимые отличия были выявлены при $p < 0,01$.

Таблица 4

Показатели количества парных наджелудочковых экстрасистол в сутки у исследуемых ($Me \pm m$ (25;75%))

Этап	Группа			
	I (n=26)	II (n=37)	III (n=25)	IV (n=12)
1 этап	153,59±94,84 *	1,06±0,27 *	102,96±53,75 *	0,273±0,141 *
2 этап	15,68±4,79	1,06±0,26	98,13±53,54 *	0,36±0,15 *
3 этап	18,56±7,01	3,97±1,88	60,00±22,26 *	1,00±0,19 *

Таблица 5

Показатели количества групповых наджелудочковых экстрасистол в сутки у исследуемых ($Me \pm m$ (25;75%))

Этап	Группа			
	I (n=26)	II (n=37)	III (n=25)	IV (n=12)
1 этап	54,73±34,13 *	0,23±0,12 *	9,13±4,81	0,27±0,14
2 этап	4,77±1,439	0,54±0,19	10,57±4,82 *	0,55±0,28 *
3 этап	6,36±1,58 *	0,43±0,14 *	4,55±1,29 *	0,36±0,28 *

Как видно из таблицы 5 при сравнении средних показателей в I и II группе на 2 этапе исследования, а также в III и IV группах на 1 этапе исследования статистически значимых отличий выявлено не было.

На 1 этапе исследования количество групповых наджелудочковых экстрасистол в сутки в I группе по сравнению со II группой имело статистически значимые отличия при $p=0,014$, а на 3 этапе исследования статистически значимые отличия между этими группами были выявлены при $p<0,01$.

На 2 этапе исследования среднее количество групповых наджелудочковых экстрасистол в сутки в III группе по сравнению с IV группой имело статистически значимые отличия ($p=0,027$), а на 3 этапе исследования статистически значимые отличия были выявлены при $p=0,02$.

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о высокой аритмогенной готовности, которая возникает на фоне перенесенного ИМ.

Нарушения проведения в атриовентрикулярном узле (АВ-узле), которые проявляют себя АВ-блокадой I степени, зарегистрированной при ХМ ЭКГ могут быть обусловлены ишемизацией перегородочного отдела ЛЖ. При этом достаточно сложно судить о взаимосвязи возникающего нарушения проведения и локализации ИМ. Это связано с вариативностью кровоснабжения АВ-узла от правой или левой коронарной артерии (правый и левый тип кровоснабжения). Обращает на себя внимание закономерность, которая наблюдается по результатам исследования – удлинение времени проведения через АВ-узел способствовало нормализации электромеханических процессов в миокарде предсердий и снижению риска формирования ФП.

Выявлены достоверные статистические отличия экстрасистолической аритмии у пациентов с зарегистрированными пароксизмами ФП и сохраняющимся синусовым ритмом. Принято считать, что основной причиной развития ФП при ИМ является резкое увеличение гемодинамической нагрузки на левое предсердие при развитии острой левожелудочковой недостаточности. На фоне перегрузки давлением происходит перенапряжение и дилатация миокарда предсердия, что в значимой мере увеличивает нарушения в электрофизиологических процессах кардиомиоцитов.

Анализ продолжительности интервала PQ во время сна и бодрствования показал, что более выражена взаимосвязь этого показателя с ФП в группе женщин, что доказывается статистически достоверным отличием с группой женщин с сохраняющимся синусовым ритмом на всех этапах исследования. Обращает на себя

внимание, что замедление проведения электрического импульса через АВ-узел, которое отражается удлинением интервала PQ на ЭКГ, служит стабилизирующим механизмом, позволяющим нормализовать электрофизиологические процессы в миокарде предсердий.

Одиночные, парные и групповые наджелудочковые экстрасистолы регистрировались во всех группах на всех этапах исследования. Однако более выраженной оказалась наджелудочковая экстрасистолия на 1 этапе исследования во всех группах, что свидетельствует о нарушении электромеханических процессов на фоне развития острого ИМ. В следствие повышения эктопической активности миокарда предсердий возрастал риск развития ФП. Данный факт был подтвержден статистически значимым отличием между группами с ФП и синусовым ритмом на уровне $p < 0,05$.

Выводы

1. Наджелудочковая экстрасистолия в течение суток и продолжительность интервала PQ как во время бодрствования, так и во время сна, являются одними из значимых факторов повышения риска развития ФП в раннем постинфарктном периоде.

2. Выявленные электрофизиологические нарушения будут включены как одни из факторов, оказывающих значимое влияние на риски осложнений в раннем постинфарктном периоде, при построении прогностической математической модели, в рамках текущего проспективного когортного исследования.

Литература

1. Баранова Е.И. Новые стандарты безопасности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий / Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 10. – С. 136-144.
2. Инфаркт миокарда у больных с фибрилляцией предсердий / Болдуева С.А., Соловьева М.В., Облавацкий Д.В., Феоктистова В.С. // Кардиология. – 2020. – №60(1). – С.53-61.
3. Бородашкина С.Ю. Клинико-патогенетические особенности инфаркта миокарда у больных фибрилляцией предсердий / С.Ю. Бородашкина, К.В. Протасов // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 5. – С. 31-39.
4. Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения / Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14 (4). – С. 605-611.

5. Григорян С.В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий / Григорян С.В., Азарепетян Л.Г., Адамян К.Г. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 9. – С. 71-76.

6. Зыков М.В. Патогенетические и клинические аспекты фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда / М.В.Зыков, О.Л. Барбараши // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(2). – С.4307.

7. Кенжаев М. Л. Выявление предикторов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / М.Л. Кенжаев, М.Ж. Ризаева // Новый день в медицине. – 2020. – № 2(30). – С. 403-406.

8. Роль факторов риска в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста в зависимости от семейного анамнеза / Муинова К.К., Ташкенбаева Э.Н., Маджидова Г.Т., Алиева Н.К., Истамова С.С. // Достижения науки и образования. – 2019. – № 11(52). – С. 70-74.

9. Редька А. В. Прогностические факторы фибрилляции предсердий у больных ИБС и метаболическим синдромом / А.В. Редька, Т.М. Черных // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 10. – С. 93-96.

10. Соловьева М.В. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у больных, перенесших инфаркт миокарда. Результаты многолетнего наблюдения / М.В. Соловьева, С.А. Болдуева // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(2). – С. 4285.

11. Прогнозирование развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / М.О. Филиппова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Л.В. Шагина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24(3). – С. 114-119.

12. Obstructive sleep apnea syndrome as a trigger of cardiac arrhythmias / J. Martí-Almor, J. Jiménez-López, B. Casteigt [et al.] // Curr. Cardiol. Rep. – 2021. – Vol. 23, № 3. – P. 20.

13. 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona P [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol.386, № 9989. – P.154-162.

14. Thomas L. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance / L.Thomas, W.P. Abhayaratna // J. Amer. Coll. Cardiol Cardiovasc. Imaging. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 65-77.

Резюме

Шевченко А.С., Шукина Е.В., Алешечкин П.А., Рыбалко Г.С., Сарбаш И.В. Электрическая активность миокарда и ее влияние на возникновение фибрилляции предсердий у постинфарктных больных.

Фибрилляция предсердий является одной из наиболее распространенных аритмий в мире, которая может возникать в качестве осложнения до 27% случа-

ев у пациентов с острым инфарктом миокарда. В статье изложены результаты исследования, в котором принимало участие 114 пациентов с острым инфарктом миокарда. Наблюдение проводилось в течение 1 года после инфаркта миокарда. Все пациенты были разделены на 4 группы по гендерным признакам и наличию фибрилляции предсердий. По данным суточного мониторирования ЭКГ проводилась оценка показателей нарушения ритма и проводимости. При сравнении групп мужчин и женщин с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом было выявлено, что статистически значимые отличия в группах одного пола с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом имели: продолжительность интервала PQ в дневное и ночное время, количество одиночных, парных и групповых наджелудочковых экстрасистол. Таким образом патологическая наджелудочковая эктопическая активность, в виде экстрасистолической аритмии, имела прямую зависимость с развитием фибрилляции предсердий, а нарушение АВ-проведения (в виде удлинения интервала PQ на ЭКГ) – обратную зависимость.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, экстрасистолическая аритмия, интервал PQ.

Summary

Shevchenko A.S., Shchukina E.V., Alyoshechkin P.A., Rybalko G.S., Sarbash I.V. *Influence of electrical activity of the myocardium on the formation of atrial fibrillation in patients in the postinfarction period.*

Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in the world, which can occur as a complication in up to 27% of cases in patients with acute myocardial infarction. The article presents the results of a study in which 114 patients with acute myocardial infarction took part. Follow-up was carried out for 1 year after myocardial infarction. All patients were divided into 4 groups according to gender and the presence of atrial fibrillation. According to the data of 24-hour ECG monitoring, the indicators of rhythm and conduction disturbances were assessed. When comparing groups of men and women with atrial fibrillation and sinus rhythm, it was found that statistically significant differences in same-sex groups with atrial fibrillation and sinus rhythm were: the duration of the PQ interval in the daytime and at night, the number of single, paired and group supraventricular extrasystoles. Thus, pathological supraventricular ectopic activity, in the form of extrasystolic arrhythmia, had a direct relationship with the development of atrial fibrillation, and impaired AV conduction (in the form of a prolongation of the PQ interval on the ECG) had an inverse relationship.

Key words: atrial fibrillation, myocardial infarction, extrasystolic arrhythmia, PQ interval.

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

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА С НАЛИЧИЕМ АНЕМИИ**

**Е.В. Щукина¹, И.С.Маловичко¹, П.А. Алешечкин¹,
С.Н. Бутенко¹, И.В. Грушко¹, В.Г. Орехова², И.Н. Волкова²,
Ю.Б. Шестерина¹, А.С. Панчишко¹**

*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), обозначаемая как неспособность сердца обеспечивать выброс в циркуляцию такого количества оксигенированной крови, которое бы обеспечивало потребности периферических тканей, в том числе, при нагрузке, является одной из наиболее серьезных проблем современной кардиологии и внутренней медицины, в целом. Она характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом [2, 3, 4, 5]. В целом ряде развитых стран в последние годы констатируется рост распространенности ХСН, приобретающий характер своеобразной «эпидемии», что связывают как со старением населения, так и с имеющимися успехами в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (это обусловлено тем, что лица, которые ранее погибали от инфарктов миокарда и мозговых инсультов, сейчас доживают до этапа ХСН) [1, 5, 6]. Проблемы качества жизни у больных ХСН последнее время привлекают внимание врачей разных специальностей и рассматриваются как самостоятельный критерий оценки эффективности терапии. Понятие «качество жизни» рассматривают как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования обследуемого, что основана на его субъективном восприятии. Это динамическая характеристика, позволяющая судить о качественных и количественных изменениях в самочувствии человека во времени. Конечной целью терапии является увеличение продолжительности жизни и улучшение ее каче-

ства, поэтому данный показатель важен для оценки эффективности терапии у пациентов [1, 7, 8].

Целью нашего исследования стала оценка качества жизни у больных ХСН ишемического генеза с железодефицитной анемией на фоне лечения пероральными препаратами железа.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 103 больных с ХСН ишемического генеза и анемией различной степени тяжести. У 72 пациентов анемия была железодефицитной (ЖДА), у 31 больного анемия была обусловлена другими факторами – В12-дефицитная, анемия хронического заболевания. Анемия легкой степени была выявлена у 56 (14,5%) больных, умеренной – у 37 (9,7 %) и тяжелой – у 10 (2,6 %). Все больные находились на стационарном лечении по поводу декомпенсации ХСН.

Качество жизни пациентов оценивали на основании заполненного больным Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ), который все пациенты заполняли в первые 3 дня госпитализации и перед выпиской. Для оценки бытовых физических возможностей пациентов с ХСН и анемией использовали анкету университета Дюка (The Duke Activity Status Index – DASI) (Hlatky M. et al. 1989), а с целью оценки степени депрессивных расстройств использовали шкалу Бека. Указанные опросники пациенты также заполняли в первые 3 дня госпитализации. Была проанализирована фармакотерапия больных данной выборки, включая прием пероральных препаратов железа, учитывались сопутствующие факторы риска такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, табакокурение и уровень общего холестерина.

Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета прикладных программ «Statistica» v. 6.0, StatSoft, USA (разделы Descriptive Statistics, Nonparametric Statistics, Survival Analysis).

Полученные результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования проведена оценка качества жизни пациентов с ХСН ишемического генеза и анемией в зависимости от их клинических особенностей, данных инструментального обследования, самооценки больным своих бытовых физических возможностей и наличия / выраженности признаков депрессивных нарушения по данным стандартизированного анкетирования.

Не выявлено влияния пола (мужчина или женщина) на общее состояние качества жизни обследованных пациентов ($p = 0,13$). Хуже качество жизни было у пациентов старшей возрастной группы (старше

60 лет) по сравнению с лицами младше 60 лет ($p = 0,03$). Не выявлено зависимости качества жизни от наличия сопутствующей патологии у обследованных больных, в то же время, качество жизни закономерно ухудшалось при увеличении функционального класса ХСН по NYHA.

При анализе зависимости качества жизни от эхокардиографических показателей установлено, что при сравнении группы больных с наименьшим значением конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) (в пределах 23-100 мл) и группой больных с КСО ЛЖ – 150-335 мл выявлено достоверно худшее качество жизни у второй группы. Также достоверно худшее качество жизни было у больных с конечно-диастолическим объемом (КДО) ЛЖ 220-464 мл, чем у больных с КДО ЛЖ 77-160 мл. Нами не выявлено достоверной зависимости качества жизни от индекса массы миокарда ЛЖ, размеров правого желудочка и левого предсердия. При анализе качества жизни обследованных больных от величины фракции выброса (ФВ) ЛЖ установили, что хуже качество жизни было у больных с низкой ФВ ЛЖ (менее 40 %), по сравнению с пациентами как с промежуточной (ФВ ЛЖ 40-49%), так и сохранной ФВ ЛЖ.

Качество жизни обследованных нами пациентов четко ассоциировалось с выраженностью депрессии, достоверно ухудшаясь по мере выраженности последней. Так, в группе пациентов с легкими проявлениями депрессии (5-7 баллов) по сравнению с пациентами, имеющими средний (8-15 баллов) уровень депрессии имел место достоверно ($p = 0,03$) больший показатель балльного индекса качества жизни (БИКЖ). При сравнении пациентов со значительными проявлениями депрессии с теми, у кого была их средняя степень установлено, что существенно ($p < 0,0001$) худший БИКЖ имела первая из указанных групп. В той же время, пациенты со средними и тяжелыми проявлениями депрессии были достоверно ($p < 0,0001$) больший БИКЖ по сравнению с больными, у которых проявления депрессии отсутствовали или были минимальными (0-4 балла). Также про влияние депрессии на качество жизни свидетельствует высоко достоверная корреляционная связь ($r = 0,47$, $p < 0,0001$), между БИКЖ и суммой баллов по шкале Бека.

Выявлена четкая зависимость качества жизни от самооценки больными своей бытовой физической активности. Больные, имеющие сумму баллов 0-7,2 по шкале Университета Дюка качество жизни было достоверно ($p < 0,0001$) хуже по сравнению с группой

больных с суммой баллов 7,25-42,7. После распределение пациентов на тертили по сумме баллов: а) 0-5,45; б) 7,2-10,7 и в) 12,45-42,7 установлено, что качество жизни обследованных больных с ХСН ишемического генеза и анемией достоверно ($p < 0,0001$) снижается по мере уменьшения их бытовой физической активности.

Сопоставление БИКЖ в группах пациентов, которые принимали бета-адреноблокаторы, а также пероральные препараты железа на момент заполнения анкеты и не принимали их, показала, что больший ($p = 0,05$), т.е. худший, БИКЖ наблюдался в группе отсутствия приема препаратов. В то же время, качество жизни достоверно не отличалось между группами пациентов, принимающих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента на момент заполнения анкеты и тех, кто не принимали данные препараты ($p = 0,18$).

На втором этапе нашей работы было проведено ранжирование по информативной значимости предикторов качества жизни у больных с ХСН ишемического генеза и анемией.

Наиболее тесно ассоциированным с плохим качеством жизни фактором оказалось табакокурение ($OR=10,90$). Информативными предикторами также оказались индекс КДО ЛЖ > 155 мл/м² ($OR=9,79$) и перенесенный инфаркт миокарда ($OR=5,10$), данные стандартизированной самооценки пациентами своей бытовой физической активности (сумма баллов по шкале Университета Дюка $\leq 12,45$ баллов) – ($OR = 4,95$), а также средняя и тяжелая степени депрессии (сумма баллов по шкале Бека ≥ 10) – ($OR=4,69$). Полученные данные являются перспективными с точки зрения потенциальной коррекции таких предикторов плохого качества жизни, как табакокурение, проявления депрессии, низкая функциональная активность, и могут быть полезными при диспансерном наблюдении пациентов с ХСН ишемического генеза и анемией. Статистически значимым предиктором ($OR = 2,87$), но уступающим по значимости вышеперечисленным, стал ИКСО ЛЖ > 87 мл/м². Фактором неудовлетворительного качества жизни оказались также отсутствие приема пациентом бета-адреноблокатора ($OR = 2,08$) и пероральных препаратов железа ($OR = 2,06$). Другими факторами плохого качества жизни у обследованного контингента выявились: наличие хронической обструктивной болезни лёгких ($OR = 2,04$), уровень гемоглобина крови < 90 г/л ($OR = 2,02$), ФВ ЛЖ $< 40\%$ ($OR = 2,01$), масса миокарда ЛЖ > 340 г ($OR = 1,90$), что представлено в таблице 1.

**Предикторы качества жизни у больных с
ХСН ишемического генеза и анемией**

Предикторы	OR	95 % ДИ	P
Табакокурение	10,90	1,24-95,31	0,02
ИКДО ЛЖ > 155 мл/м ²	9,79	1,21-78,80	0,02
Перенесенный инфаркт миокарда	5,10	1,55-17,07	0,01
Сумма баллов по шкале Дюка ≤ 12,45	4,95	2,35-10,44	0,00
Сумма баллов по шкале Бека ≥ 10	4,69	2,50-8,80	0,00
ИКСО ЛЖ > 87 мл/м ²	2,87	1,20-6,88	0,02
Отсутствие приёма бета-адреноблокатор	2,08	1,08-4,01	0,04
Отсутствие приёма пероральных препаратов железа	2,06	1,09-3,85	0,03
Наличие хронической обструктивной болезни лёгких	2,04	1,09-3,98	0,03
Гемоглобин крови < 90 г/л	2,02	1,10-3,72	0,03
ФВ ЛЖ < 40 %	2,01	1,13-3,53	0,02
Масса миокарда > 340 г	1,90	1,06-3,38	0,04

Для врачей, которые лечат пациентов с тяжелой ХСН, характеризующейся повторными эпизодами декомпенсации кровообращения, будет полезным определение клинических параметров, связанных с возможностью улучшения качества жизни таких больных. Поэтому нами были установлены параметры, ассоциированные с улучшением качества жизни пациентов с декомпенсированной ХСН в период их стационарного лечения.

Значимыми предикторами улучшения качества жизни в период стационарного лечения декомпенсации кровообращения стали: отсутствие сахарного диабета (OR =6,01), сумма баллов по шкале Бека > 11, что соответствует средней и тяжелой степени депрессии (OR=2,39), возраст < 68 лет (OR =2,38), индекс массы тела > 30,86 кг/м² (OR =2,28), что показано в таблице 2.

Результаты корреляционного анализа установили, что слабая (r в границах 0,13–0,15), но статистически достоверная (p<0,05) прямая корреляционная связь со снижением (ухудшением) общей суммы баллов анкеты MLHFQ, продемонстрировали такие исходные показатели как – индекс массы тела, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, сумма баллов по шкале депрессии Бека.

Слабую (r в пределах $-13--17$), но статистически достоверную ($p < 0,05$), обратную корреляционную связь со снижением общей суммы баллов MLHFQ выявили возраст пациентов, величина ФВ ЛЖ и индекс бытовой физической активности Дюка.

Таблица 2

Предикторы улучшения качества жизни у пациентов с ХСН ишемического генеза и анемией

Предиктор	OR	95 % ДИ	P
Отсутствие сахарного диабета	6,01	1,28 – 28,10	0,03
Сумма баллов по шкале Бека > 11	2,39	1,28 – 4,46	0,009
Возраст < 68 лет	2,38	1,30 – 4,35	0,007
Индекс массы тела $> 30,86$ кг/м ²	2,28	1,29 – 4,03	0,006

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что в процессе адекватного стационарного лечения декомпенсированной ХСН ишемического генеза с анемией, качество жизни более значительно улучшается у тех пациентов, которые на момент поступления имели потенциально худшие гемодинамические характеристики – большие КДО и КСО ЛЖ, ниже ФВ ЛЖ, а также большую массу тела (как правило за счет отеков), худшую физическую активность, а также большую степень депрессии.

Выводы

Адекватное лечение гемодинамической декомпенсации в относительно короткий (стационарный) период именно у наиболее тяжелых пациентов приводит к более существенной положительной динамики в субъективном восприятии своего состояния.

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. Голимиц, И.М. Кузьмина, Н.Г. Бенделиани // Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. – 2019. – № 8 (1). – С. 68-73.
3. Ткаченко Е.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции / Е.И. Ткаченко, Н.Ю. Боровкова, М.В. Буянова // Доктор.Ру. – 2019. – № 2 (157). – С. 31-36.
4. Beverborg G.N. Anemia in heart failure. Still Relevant? / Beverborg G.N. // ACC Heart Fail. – 2018. – № 6 (3). – P. 201-208.

5. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians / Qaseem A., Humphrey L.L., Fitterman N. [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 159, №11. – P. 770-779.

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. Relation of longitudinal changes in quality of life assessments to changes in functional capacity in patients with heart failure with and without anemia / T.J.Cooper, S.D.Anker, J. Comin-Colet [et al.] // Amer.J. Cardiol. – 2016. – Vol.117, № 9. – P. 1482-1487.

8. 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., Маловичко И.С., Алешечкин П.А., Бутенко С.Н., Грушко И.В., Орехова В.Г., Волкова И.Н., Шестерина Ю.Б., Панчишко А.С. Оценка качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с наличием анемии.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 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. Проблемы качества жизни у больных ХСН последнее время привлекают внимание врачей разных специальностей и рассматриваются как самостоятельный критерий оценки эффективности терапии. Цель исследования – оценка качества жизни у больных ХСН ишемического генеза с железodefицитной анемией (ЖДА) на фоне лечения пероральными препаратами железа. Обследовано 103 больных с ХСН ишемического генеза и анемией различной степени тяжести. У 72 пациентов анемия была ЖДА, у 31 больного анемия была обусловлена другими факторами – В12-дефицитная, анемия хронического заболевания. Анемия легкой степени была выявлена у 14,5% больных, умеренной – у 9,7 % и тяжелой – у 2,6 %. Качество жизни пациентов оценивали на основании заполненного больным Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ), который все пациенты заполняли в первые 3 дня госпитализации и перед выпиской. В результате проведенного исследования установлены параметры, ассоциированные с улучшением качества жизни пациентов с декомпенсированной ХСН в период их стационарного лечения. Значимыми предикторами улучшения качества жизни в период стационарного лечения декомпенсации кровообращения стали: отсутствие са-

харного диабета (OR =6,01), сумма баллов по шкале Бека > 11, что соответствует средней и тяжелой степени депрессии (OR=2,39), возраст < 68 лет (OR =2,38), индекс массы тела > 30,86 кг/м² (OR =2,28).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, качество жизни.

Summary

Shchukina E.V., Malovichko I.S., Aleshechkin P.A., Butenko S.N., Grushko I.V., Orehova V.G., Volkova I.N., Shesterina Yu.B., Panchishko A.S. *Assessment of quality of life in patients ischemic heart failure with anemia.*

Heart failure (HF) 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. Problems of quality of life in patients with HF have recently attracted the attention of doctors of various specialties and are considered as an independent criterion for assessing the effectiveness of therapy. The aim of the study was to assess the quality of life in patients with ischemic HF with iron deficiency anemia (IDA) during treatment with oral iron preparations. We examined 103 patients with ischemic HF and anemia. In 72 patients, anemia was due to IDA, in 31 patients, anemia was due to other factors - B12 deficiency, anemia of chronic disease. Mild anemia was detected in 14.5% of patients, moderate in 9.7% and severe in 2.6%. The quality of life of patients was assessed on the basis of the Minnesota Life with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) completed by the patient, which all patients completed during the first 3 days of hospitalization and before discharge. In result, the parameters associated with improving the quality of life of patients with decompensated HF during their inpatient treatment were established. Significant predictors of improved quality of life during inpatient treatment of circulatory decompensation were: the absence of diabetes mellitus (OR = 6.01), the Beck score > 11, which corresponds to moderate and severe depression (OR = 2.39), age < 68 years (OR = 2.38), body mass index > 30.86 kg/m² (OR = 2.28),

Key words: heart failure, anemia, quality of life.

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 кодов. 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. - Выпуск 6 (168). - 234 с.

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

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

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

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая

Контактный телефон: 072-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

доктор мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: siderman1978@mail.ru

Подписано к печати 30.12.2021 г.

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

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 20,1.

Тираж 100 экз. Заказ 123

Цена договорная.