

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

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Сборник научных трудов

Выпуск 5 (173)

**Луганск
2022**

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

Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол №9 от 03.11.2022).

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

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

Свидетельство о регистрации № ПИ 000127 от 20.03.2018 г.

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

© ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», 2022

PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Volume 173, № 5

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

The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of SAINT LUKA LSMU (proceeding № 9 from 03.11.2022).

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

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

© SAINT LUKA LSMU, 2022

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	6
----------------------	----------

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, АНАТОМИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

<i>Онищенко М.И. Математическое моделирование морфометрических показателей селезенки белых крыс в норме и при ингаляционном воздействии формальдегида.....</i>	<i>9</i>
<i>Бибик В.В., Лузин В.И., Савенко Л.Д. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на рост и формообразование нижней челюсти у белых крыс и некоторые возможности их коррекции....</i>	<i>22</i>
<i>Грищенко А.А. Показатели макро-микроморфометрии селезенки крыс различного возраста на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом.....</i>	<i>31</i>
<i>Соловьева И.В., Федченко С.Н., Ладыш И.А. Гистоморфометрические показатели строения аденогипофиза крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей и внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костного регенерата.....</i>	<i>40</i>

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

<i>Гаврилов И.И., Кучеренко С.Л., Коробкова Е.А., Комарова Е.Б. Нарушение обмена кальция в развитии остеопороза и его коррекция у женщин в постменопаузе.....</i>	<i>52</i>
<i>Демидов В.В., Сидоренко Ю.В. Ферментативная активность глутатионового звена и состояние тиолдисульфидного равновесия у больных гипертонической болезнью сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства.....</i>	<i>64</i>
<i>Перфильева М.Ю., Симрок В.В. Метаболические нарушения у больных с хронической патологией печени на фоне рецидивирующей герпетической инфекции.....</i>	<i>71</i>
<i>Хабарова А.В., Соцкая Я.А., Симрок В.В. Состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне нарушений микробиоценоза кишечника.....</i>	<i>78</i>

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Азаб Х.А., Гаврилов В.А., Юсеф Я.Р. Интервенционный ультразвук, перспективы его использования в онкостоматологии.....	90
Балабаева Н.В. Возможности коррекции цитокинового профиля крови у больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне туберкулеза легких с применением препаратов карбоцистеина и таурина.....	98
Бобык О.А., Капранов С.В., Тарабцев Д.В. Сравнительный анализ организации питания пациентов с психическими заболеваниями и здоровых людей.....	107
Дюбанов С.М., Выприцкая И.Л., Полякова В.Г., Назина Е.В., Клишина Л.С., Баранова В.В. Анализ реабилитационных мероприятий у инвалидов вследствие туберкулеза.....	124
Майлян Э.А., Ворожко А.А., Ганич И. Г., Яворская Л.В. Применение алгоритма ведения ортопедических пациентов с целью снижения риска возникновения протезных стоматитов.....	135
Победенный А.А., Лецинский П.Т., Лагутина Л.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с ожирением.....	142
Пустовой Ю.Г., Баранова В.В., Роечко Г.Н., Насиковская Л.Н., Коркишко М.В., Александрова О.В., Бочалова К.А. Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (согласно критериям ВОЗ) при включении деламанида в схему химиотерапии..	150
Торба А.В. Новые перспективы эндоскопического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	158
Чайка Н.В., Победенная Г.П., Бисов А.С., Корецкий А.В. Клиническая эффективность дифференцированной терапии у больных внегоспитальной пневмонией, сочетанной с субклиническим гипотиреозом.....	187
Чернова Н.В., Долгополов В.В. Применение ницерголина в комплексном лечении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в стадии докритической ишемии.....	194
Юренко М.В., Балацкий Е.Р. Основные осложнения, развивающиеся при обтурационной желтухе неопухоловой этиологии.....	200

ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 5 (173) сборника за 2022 год содержит научные статьи сотрудников ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», ГУ ВПО «Луганский государственный аграрный университет» и учреждений здравоохранения Российской Федерации и Донбасса.

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

Редколлегия

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

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕЛЕЗЕНКИ БЕЛЫХ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА

М.И. Онищенко

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

Введение

В исследованиях в области медицины перед учеными часто стоит задача, заключающаяся в оценке силы влияния различных факторов на изучаемый объект [3, 8]. В морфологических работах таким объектом является орган, а также образования, характеризующие особенности его строения на разных уровнях организации. В итоге анализа влияния величины одного параметра на величину другого может стать создание математической модели изучаемого явления или структуры, что позволяет решить широкий спектра задач, которые стоят перед исследователем [2, 4]. Одной из основных задач является оценка характера изменения одних параметров системы (органа) при изменении других. Также важным вопросом является оценка степени влияния определенных факторов на результирующие параметры и прогнозирование уровней выходных параметров системы [1, 7]. В настоящее время в литературе отсутствуют сведения о применении регрессионного анализа органо- и гистоморфометрических показателей селезенки белых крыс как в норме, так и при воздействии на организм животных различных экзогенных факторов, в том числе и формальдегида (ФА) [6]. Это обстоятельство и обуславливает актуальность рассматриваемой проблемы.

Цель работы – получить формулы регрессии между некоторыми органо- и гистоморфометрическими показателями селезенки белых крыс, которые позволят осуществлять прогнозирование этих показателей.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с исходной массой тела 130-150 г. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «Луганский

государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Все животные были разделены на 2 серии, каждая из которых состояла из 6 групп (по 6 крыс в каждой). Первую серию составили контрольные крысы (К). Во вторую серию (Ф) вошли животные, подвергавшиеся ингаляционному влиянию ФА в концентрации 2,766 мг/м³ (1 час/день ежедневно). Животные серии Ф были разделены на группы – 1, 2, 3, 4 и 6. Крысы этих групп подвергались воздействию ФА соответственно в течение 10, 20, 30, 60 и 90 дней. Крысы 5 группы получали 60 экспозиций ФА, после чего 30 дней находились в стандартных условиях вивария. Животные серии К находились в таких же условиях, как и крысы серии Ф, за исключением контакта с ФА. При выполнении эксперимента руководствовались правилами работы с лабораторными животными, используемыми в биомедицинских исследованиях [5].

После завершения экспозиций ФА животные выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Забор селезенки проводился в соответствии с общепринятыми методиками. Измеряли абсолютную и относительную массу, длину, ширину и толщину органа. После приготовления гистологических препаратов на светооптическом уровне определяли некоторые гистоморфометрические параметры селезенки: площадь гистологического среза, занимаемую белой (БП) и красной пульпой (КП), соединительнотканым компонентом, количество вторичных лимфоидных узелков. Изучали, диаметр лимфоидных узелков, диаметр герминативных центров, ширину мантийной и маргинальной зон и ширину периартериальных лимфоидных муфт. Количественные данные, полученные в результате проведенного исследования, обрабатывались с применением метода линейного регрессионного анализа в программе «Statistica 10.0». Достоверной считали статистическую ошибку менее 5% ($p < 0,05$).

Полученные результаты и их обсуждение

Графическое изображение зависимости площади гистологического среза селезенки, занятой КП, от абсолютной массы органа у крыс ювенильного возраста контрольной серии представлено на рисунке 1. На рисунке хорошо видно, что скаттерограмма отражает линейную зависимость между значениями указанных параметров и является гомоскедастичной. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) между указанными параметрами соста-

вил -0,4027 при уровне значимости $p=0,0149$. Это свидетельствует в пользу наличия статистически достоверной умеренной обратной связи между указанными выше показателями.

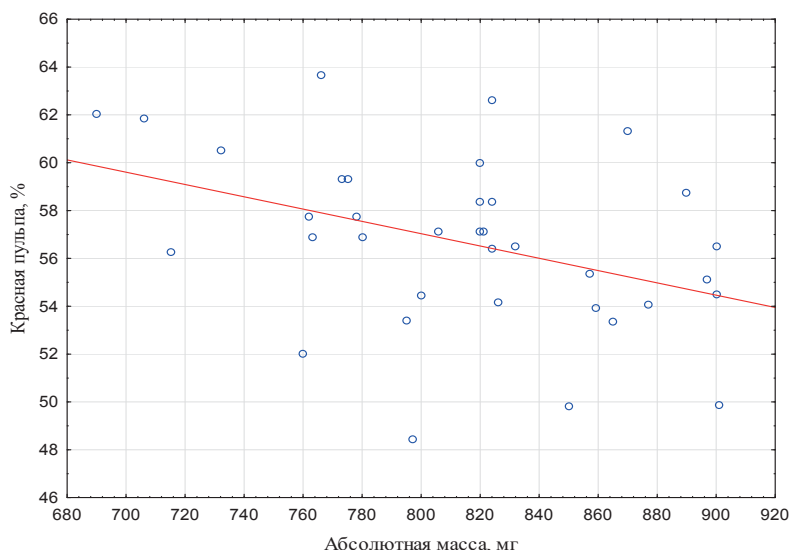


Рис. 1. Диаграмма рассеяния зависимости площади гистологического среза селезенки, занимаемой КП, от абсолютной массы органа у контрольных животных.

Критерий Фишера ($F_{1, 34}$), определяющий статистическую значимость модели, составил 148,247 ($p<0,0001$), что позволяет отвергнуть нулевую гипотезу (H_0) об отсутствии взаимосвязи между зависимой переменной (площадь гистологического среза, занимаемая красной пульпой) и переменной-предиктором (абсолютная масса селезенки). Коэффициент детерминации (R^2) модели составляет 0,162. При этом значения константы и коэффициента регрессии составили соответственно 77,58 и -0,026. Значения коэффициента Стьюдента (t_{34}) для константы и коэффициента регрессии – соответственно 9,51 ($p<0,00001$) и 2,57 ($p=0,0149$) с высоким уровнем статистической значимости позволяет отвергнуть нулевую гипотезу о равенстве нулю их значений. В результате проведения линейного регрессионного анализа получены данные, позволяющие описать зависимость части красной пульпы селезенки от абсолютной массы органа формулой

$$Y_{\text{часть КП (\%)}} = 77,58 - 0,026 \cdot X_{\text{абсолютная масса (мг)}}$$

Доля вариации зависимой переменной, которую способна объяснить модель на основании переменной-предиктора, составляет 16,2%. Из приведенного выше уравнения следует, что при увеличении среднего значения абсолютной массы селезенки на 1 мг средняя величина части гистологического среза, занимаемой красной пульпой, уменьшится на 0,026%. Критерий Дарбина – Уотсона (d), рассчитанный для данной модели, равен 2,23, что свидетельствует в пользу независимости наблюдений. Построенная гистограмма распределения остатков модели подтверждает их нормальное распределение. При построении данной модели определен один выброс, имеющий значение менее -2σ.

Зависимость между стандартизированными прогнозируемыми значениями площади красной пульпы и стандартизированными остатками представляет собой бессистемный разброс точек, что подтверждает репрезентативность представленной модели. Расчет 95% доверительных интервалов для среднего прогнозируемого значения площади красной пульпы проведен с произвольно заданными значениями абсолютной массы органа – 750, 800 и 850 мг. В результате этого получены предсказанные средние значения площади красной пульпы селезенки, которые с 95% вероятностью находятся в пределах 56,61–60,03, 55,87– 58,20 и 54,39–57,11% соответственно (Рисунок 2).

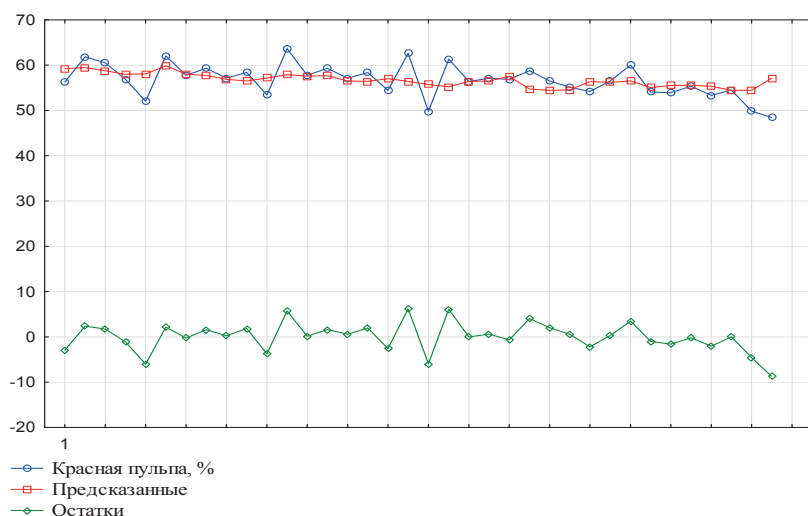


Рис. 2. Наблюдаемые и предсказанные значения площади гистологического среза селезенки, занимаемой КП, крыс контрольной серии.

Скаттерограмма зависимости количества вторичных лимфоидных узелков от длины селезенки у животных контрольной серии в достаточной степени гомоскедастична (Рисунок 3).

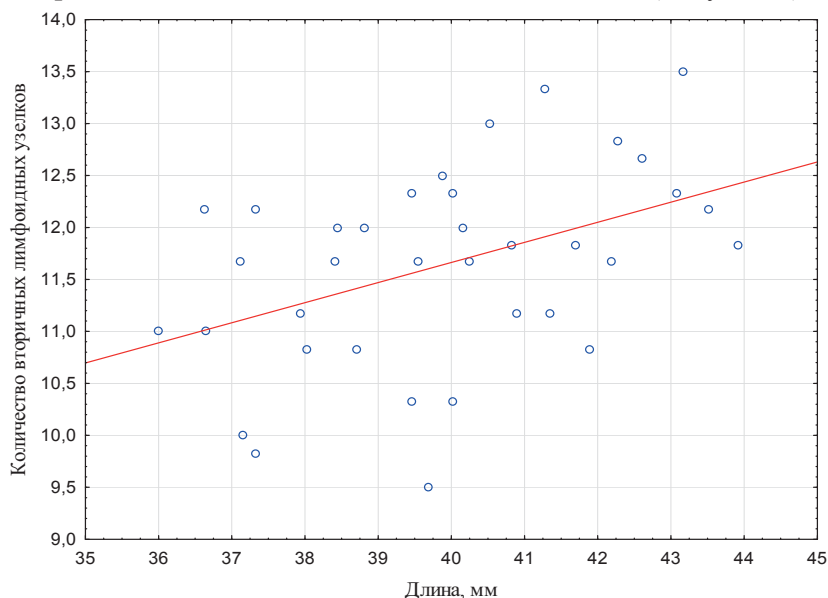


Рис. 3. Диаграмма рассеяния зависимости количества вторичных лимфоидных узелков от длины селезенки у контрольных животных.

Это подтверждается отсутствием зависимости разброса значений зависимой переменной от разброса переменной-предиктора. Прямая регрессии пересекает ось зависимой переменной на значении около 10,7 при показателе длины селезенки – 35 мм. Коэффициент корреляции Спирмена (R) между указанными параметрами органа- и гистоморфометрическими составил 0,4382 ($p=0,0075$), что подтверждает наличие статистически достоверной умеренной прямой связи между указанными выше параметрами.

Представленная модель является значимой, что подтверждается критерием Фишера ($F_{1,34}$). Последний определен на уровне 8,078 ($p<0,0001$), что позволяет с высокой степенью вероятности подтвердить альтернативную гипотезу (H_1) о наличии взаимосвязи между количеством вторичных лимфоидных узелков и переменной-предиктором – длиной селезенки. Коэффициент детерминации

(R^2) модели составил 0,192. Значения константы и коэффициента регрессии составили соответственно 3,925 и 0,194. Коэффициенты Стьюдента (t_{34}) для константы регрессии составил 1,44 ($p=0,158$), а для коэффициента регрессии – 2,84 ($p=0,0075$). Таким образом, нулевую гипотезу (H_0) о равенстве нулю значений удалось отвергнуть только в случае с коэффициентом регрессии.

Одним из итогов проведения линейного регрессионного анализа стало получение формулы зависимости количества вторичных лимфоидных узелков от длины селезенки. Эта формула выглядит следующим образом:

$$Y_{\text{количество вторичных лимфоидных узелков}} = 3,925 + 0,194 \cdot X_{\text{длина (мм)}}$$

Доля вариации зависимой переменной, которую способна объяснить модель на основании переменной-предиктора, составляет 19,2%. Из уравнения регрессии следует, что при увеличении среднего значения длины селезенки на 1 мм среднее количество вторичных лимфоидных узелков увеличится на 0,194. Критерий Дарбина – Уотсона (d), рассчитанный для данной модели, равен 2,09. Построенная гистограмма распределения остатков модели свидетельствует в пользу их нормального распределения. При построении данной модели определен один выброс, имеющий значение в диапазоне менее -2 σ .

Построенная диаграмма зависимости между стандартизированными прогнозируемыми значениями количества вторичных лимфоидных узелков и стандартизированными остатками определен бессистемный разброс точек. Это подтверждает репрезентативность представленной модели. Расчет 95% доверительных интервалов для среднего прогнозируемого значения количества вторичных лимфоидных узелков селезенки проведен с произвольно заданными значениями длины селезенки – 39,00, 40,00 и 42,00 мм. В результате этого получены предсказанные средние значения количества вторичных лимфоидных узелков – 11,47, 11,66 и 12,05 соответственно (Рисунок 4).

На рисунке 5 представлено графическое изображение зависимости толщины селезенки от ширины маргинальной зоны у крыс ювенильного возраста серии Ф. Видно, что в целом скаттерограмма отражает линейную зависимость между значениями указанных параметров. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) между указанными параметрами составил 0,4739 ($p=0,0035$), что подтверждает наличие умеренной прямой связи между указанными выше изучаемыми показателями.

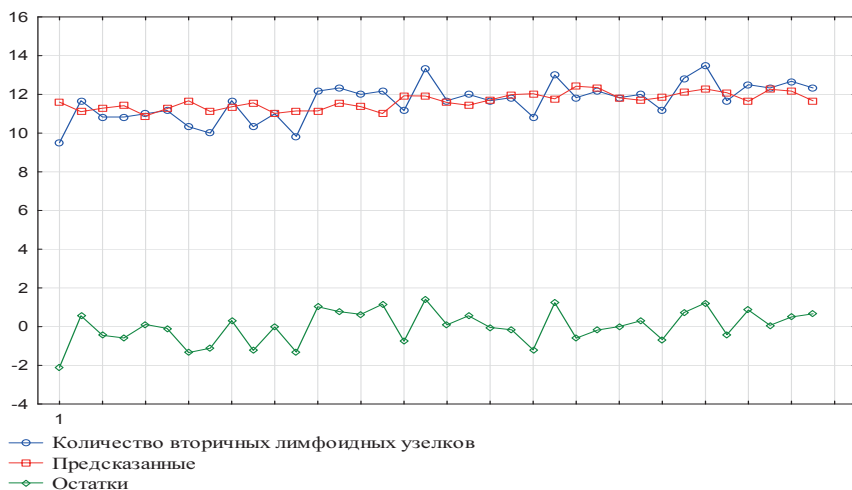


Рис. 4. Наблюдаемое и количество вторичных лимфоидных узлов селезенки крыс контрольной серии.

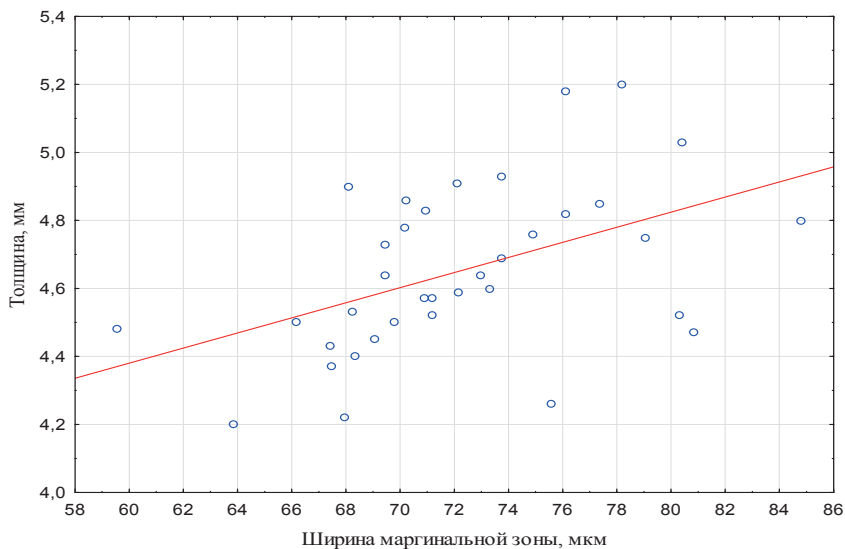


Рис. 5. Диаграмма рассеяния зависимости толщины селезенки от ширины маргинальной зоны у животных, подвергавшихся воздействию ФА.

Критерий Фишера ($F_{1,34}$), определяющий статистическую значимость модели, составил 9,848 ($p < 0,0001$), что позволяет отвергнуть

нулевую гипотезу (H_0) об отсутствии взаимосвязи между толщиной селезенки и шириной маргинальной зоны. Коэффициент детерминации (R^2) модели составил 0,225. При этом значения константы и коэффициента регрессии составили соответственно 3,047 и 0,022. Значения коэффициента Стьюдента (t_{34}) для константы и коэффициента регрессии – соответственно 5,94 ($p < 0,0001$) и 3,14 ($p = 0,0035$) с высоким уровнем статистической значимости позволяет отвергнуть нулевую гипотезу о равенстве нулю их значений.

Зависимость толщины селезенки от ширины маргинальной зоны описывается формулой

$$Y_{\text{толщина (мм)}} = 3,047 + 0,022 \cdot X_{\text{ширина маргинальной зоны (мкм)}}$$

Доля вариации зависимой переменной, которую способна объяснить модель на основании независимой переменной, составляет 22,5%. Из приведенного выше уравнения регрессии следует, что при увеличении ширины маргинальной зоны на 1 мкм среднее значение толщины органа увеличится на 0,022 мм. Критерий Дарбина – Уотсона (d), рассчитанный для данной модели, равен 2,39, что является достаточным для подтверждения независимости наблюдений, а прогнозирование зависимой переменной с помощью однофакторного линейного регрессионного анализа может считаться корректным. При проведении анализа определен один выброс, превышающий уровень $+2\sigma$. Расчет 95% доверительных интервалов для среднего прогнозируемого значения толщины селезенки проведен с произвольно заданными значениями ширины маргинальной зоны – 70, 75 и 80 мкм. В результате этого получены предсказанные средние значения толщины селезенки – 4,60, 4,71 и 4,82 мм соответственно. Эти значения с 95% вероятностью находятся в пределах от 4,52 до 4,68 мм, от 4,63 до 4,80 мм и от 4,69 до 4,96 мм соответственно (Рисунок 6).

Зависимость диаметра герминативного центра вторичных лимфоидных узелков от ширины их мантийной зоны у крыс ювенильного возраста, подвергавшихся воздействию ФА, представлена на рисунке 7. На рисунке хорошо видно, что скаттерограмма отражает линейную зависимость между значениями указанных параметров. При этом разброс данных указывает на их гомоскедастичный характер. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) между указанными параметрами составил 0,4382 при уровне значимости $p = 0,0075$. Это свидетельствует в пользу наличия статистически достоверной умеренной прямой связи между указанными выше показателями. Критерий Фишера ($F_{1, 34}$), определяющий статис-

статистическую значимость модели, составил 8,081 ($p < 0,0001$), что позволяет отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии взаимосвязи между зависимой переменной (диаметр герминативного центра) и переменной-предиктором (ширина мантийной зоны).

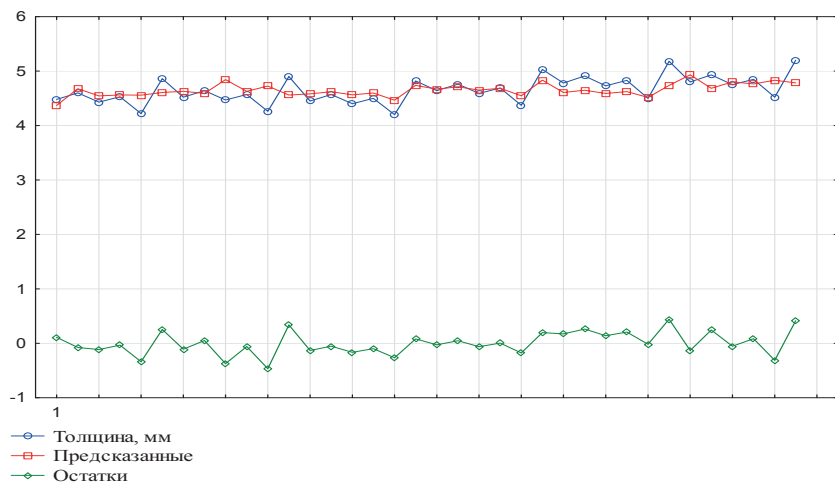


Рис. 6. Наблюдаемые и предсказанные значения толщины селезенки крыс, подвергавшихся воздействию ФА.

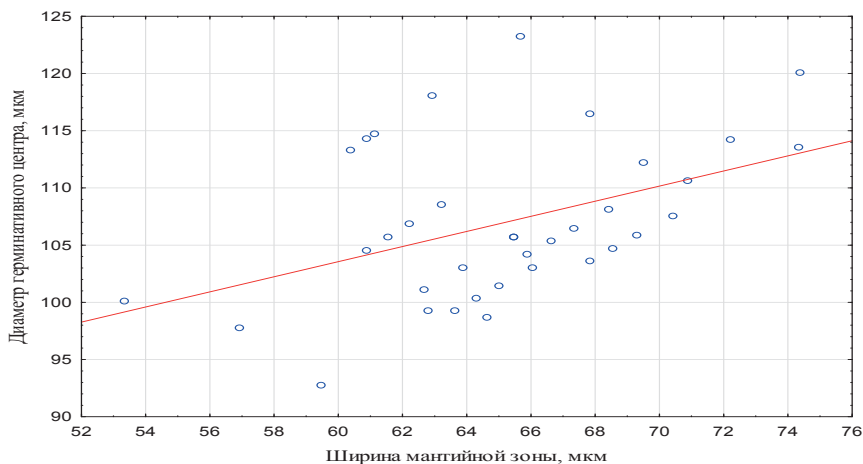


Рис. 7. Диаграмма рассеяния зависимости диаметра герминативных центров от ширины мантийной зоны у животных, подвергавшихся воздействию ФА.

Коэффициент детерминации (R^2) модели составил 0,192. При этом значения константы и коэффициента регрессии составили соответственно 63,937 и 0,660. Значения коэффициента Стьюдента (t_{34}) для константы и коэффициента регрессии – соответственно 4,21 ($p=0,0002$) и 2,84 ($p=0,0075$) с высоким уровнем статистической значимости позволяет отвергнуть нулевую гипотезу о равенстве нулю их значений.

В результате проведения линейного регрессионного анализа получены данные, которые позволяют описать зависимость диаметра герминативного центра лимфоидных узелков от ширины мантийной зоны формулой

$$Y_{\text{диаметр герминативного центра (мкм)}} = 63,937 + 0,660 \cdot X_{\text{ширина мантийной зоны (мкм)}}$$

При этом доля вариации зависимой переменной, которую способна объяснить модель на основании переменной-предиктора, составляет 19,2%. Из приведенного выше уравнения следует, что при увеличении среднего значения ширины мантийной зоны на 1 мкм средняя величина диаметра герминативных центров вторичных лимфоидных узелков увеличится на 0,660 мкм. Критерий Дарбина – Уотсона (d), рассчитанный для данной модели, равен 1,85. Построенная гистограмма распределения остатков модели свидетельствует в пользу их нормального распределения. При построении модели были определены 2 «выброса», значения которых превышали уровень $+2\sigma$.

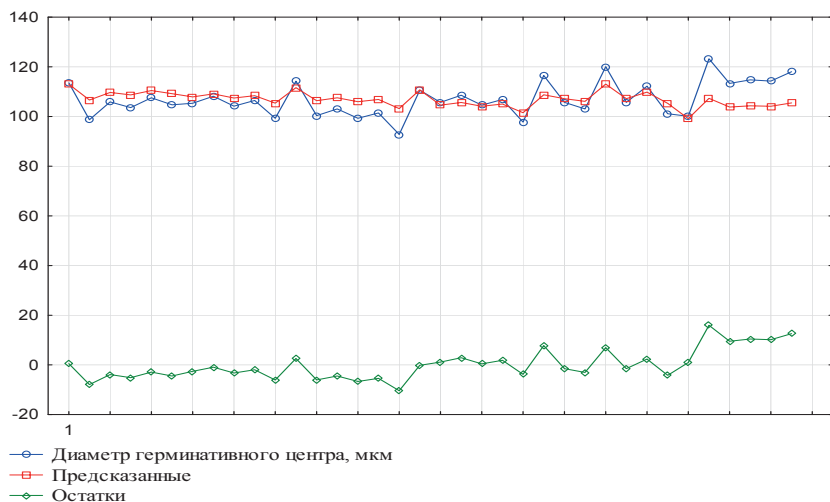


Рис. 8. Наблюдаемые и предсказанные значения диаметра герминативных центров селезенки крыс, подвергавшихся воздействию ФА.

Расчет 95% доверительных интервалов для среднего прогнозируемого значения диаметра герминативных центров проведен с произвольно заданными значениями ширины мантийной зоны – 60, 65 и 70 мкм. В результате этого получены предсказанные средние значения диаметра герминативных центров. Эти значения с 95% вероятностью находятся в пределах от 100,33 до 106,78 мкм, от 104,74 до 108,98 мкм и от 107,05 до 113,27 мкм соответственно (см. Рисунок 8).

Выводы

1. Поученные формулы регрессии демонстрируют зависимость между морфометрическими показателями селезенки белых крыс.
2. Результаты настоящего исследования позволяют прогнозировать средние значения того или иного органо- или гистоморфометрического показателя при заданном значении показателя-предиктора.

Литература

1. Cherkashina YU.A. *Primenenie regressionnogo analiza v zadache diagnostirovaniya sostoyaniya zdorov'ya detej. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;1(chast' 1):14-21. (in Russ.) Черкашина Ю.А. Применение регрессионного анализа в задаче диагностирования состояния здоровья детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1(часть 1):14-21.
2. Filoso V. *Regression anatomy, revealed*. Stata Journal. 2013;13(23224):1-15. doi:10.1177/1536867X1301300107.
3. Grzhibovskij AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. *Odnofaktornyj linejnij regressionnyj analiz s ispol'zovaniem programmnogo obespecheniya STATISTICA I SPSS. Nauka i zdorovoohranenie*. 2017;2:5-33. (in Russ.) Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения STATISTICA И SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017;2:5-33.
4. Richter D, Abdellaoui S, Bekkaoui F, et al. *Mathematical modeling of anatomical structures by means of spherical harmonics*. 2008 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro (Paris, France, May 14-17, 2008):668-71. 10.1109/ISBI.2008.4541084.
5. *Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modeljam v biomeditsinskih issledovanijah / pod red. N.N. Karkishhenko, S.V. Gracheva*. – М.: Profil'-2S, 2010. – 358 s. (in Russ.) Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С;2010:358.
6. Sayfutdinov TA, Mamadiev RA, Pavlova KA. *Analysis of formaldehyde absorption enhancement methods in formalin production*. Herald of Kazan Technological University. 2015;18(24):45-6. (in Russ.) Сайфутдинов Т.А., Мамадиев Р.А., Пав-

лова К.А. Анализ способов интенсификации абсорбции формальдегида в производстве формалина. Вестник технологического университета. 2015;18(24):45-6.

7. Schmid KK, Marx DB, Samal A. Tridimensional regression for comparing and mapping 3d anatomical structures. *Anatomy research international*. 2012;Article ID 604543. doi:10.1155/2012/604543.

8. Wang C, Daniel BK, Asil M, et al. A Randomised control trial and comparative analysis of multi-dimensional learning tools in anatomy. *Scientific Reports*. 2020;10:Article number 6120. doi: 10.1038/s41598-020-62855-6.

Резюме

Онищенко М.И. Математическое моделирование морфометрических показателей селезенки белых крыс в норме и при ингаляционном воздействии формальдегида.

Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с исходной массой тела 130-150 г. Животные подвергались ингаляционному влиянию ФА в концентрации 2,766 мг/м³ (1 час/день ежедневно) в течение 10, 20, 30, 60 и 90 дней. Измеряли абсолютную и относительную массу, длину, ширину и толщину органа, определяли некоторые гистоморфометрические параметры селезенки: площадь гистологического среза, занимаемую белой и красной пульпой (КП), соединительнотканым компонентом, количество вторичных лимфоидных узелков. Изучали, диаметр лимфоидных узелков, диаметр герминативных центров, ширину мантийной и маргинальной зон и ширину периартериальных лимфоидных муфт. Количественные данные, полученные в результате проведенного исследования, обрабатывались с применением метода линейного регрессионного анализа в программе «Statistica 10.0». В результате проведения линейного регрессионного анализа полученные данные позволяют описать зависимость между переменной (площадь КП) и переменной-предиктором (абсолютная масса селезенки) формулой $Y_{\text{часть КП (\%)}} = 77,58 - 0,026 \cdot X_{\text{абсолютная масса (мг)}}$. Доля вариации зависимой переменной, которую способна объяснить модель на основании переменной-предиктора, составляет 16,2%. Из приведенного выше уравнения следует, что при увеличении среднего значения абсолютной массы селезенки на 1 мг средняя величина части гистологического среза, занимаемой красной пульпой, уменьшится на 0,026%. Расчет 95% доверительных интервалов для среднего прогнозируемого значения площади КП проведен с произвольно заданными значениями абсолютной массы органа – 750, 800 и 850 мг. В результате этого получены предсказанные средние значения площади красной пульпы селезенки, которые с 95% вероятностью находятся в пределах 56,61–60,03, 55,87– 58,20 и 54,39–57,11% соответственно. Результаты настоящего исследования позволяют прогнозировать средние значения того или иного органо- или гистоморфометрического показателя при заданном значении показателя-предиктора.

Ключевые слова: селезенка, крыса, формальдегид, регрессионный анализ.

Summary

Onyshchenko M.I. Mathematical modeling of morphometric parameters of the spleen of white rats in the normal conditions and under inhalation exposure to formaldehyde.

The work was performed on 72 white male rats with an initial body weight of 130-150 g. The animals were exposed to inhalation of FA at a concentration of 2.766 mg/m³ (1 hour/day daily) for 10, 20, 30, 60 and 90 days. The absolute and relative weight, length, width and thickness of the organ were measured, some histomorphometric parameters of the spleen were determined: the area of the histological section occupied by the white and red pulp (RP), the connective tissue component, and the number of secondary lymphoid nodules. The diameter of lymphoid nodules, the diameter of the germinal centers, the width of the mantle and marginal zones, and the width of the periarterial lymphoid sheaths were studied. The quantitative data obtained as a result of the study were processed using the method of linear regression analysis in the soft "Statistica 10.0". As a result of a linear regression analysis, the data obtained allow us to describe the relationship between the variable (area of the RP) and the predictor variable (absolute spleen weight) by the formula $Y_{\text{part of the RP (\%)}} = 77.58 - 0.026 * X_{\text{absolute weight (mg)}}$. The proportion of variation in the dependent variable that the model can explain based on the predictor variable is 16.2%. It follows from the above equation that with an increase in the average value of the absolute mass of the spleen by 1 mg, the average value of the part of the histological section occupied by the red pulp will decrease by 0.026%. The calculation of 95% confidence intervals for the average predicted value of the RP area was carried out with arbitrarily given values of the absolute mass of the organ - 750, 800 and 850 mg. As a result, the predicted average values of the area of RP of the spleen were obtained, which with 95% probability are in the range of 56.61–60.03, 55.87–58.20 and 54.39–57.11%, respectively. The results of this study make it possible to predict the average values of one or another organo- or histomorphometric indicator for a given value of the predictor indicator.

Key words: spleen, rat, formaldehyde, regression analysis.

**ВЛИЯНИЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ
БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА НА РОСТ И
ФОРМООБРАЗОВАНИЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У БЕЛЫХ
КРЫС И НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ****В.В. Бибик, В.И. Лузин, Л.Д. Савенко***ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»***Введение**

Группа химических веществ, которые добавляют в пищу, чтобы предотвратить ее порчу, а также улучшить ее цвет и вкус именуется пищевыми добавками. При этом синтетические химические вещества, используемые в качестве пищевых добавок, зачастую могут оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Согласно многим исследованиям, такие проблемы, как астма, синдром дефицита внимания и гиперактивности, некоторые кардиологические и онкологические заболевания, ожирение и многие другие, вызваны использованием пищевых красителей и консервантов [8]. Также, некоторые пищевые добавки могут нарушать гормональный баланс и влиять на рост и развитие организма [9].

Имеется ряд сведений о негативном влиянии длительного употребления бензоата натрия и тартразина на морфогенез костной и эндокринной систем [5, 6]. Однако сведений о морфологической реакции зубо-челюстной системы в ответ на длительное употребление высоких доз красителей и консервантов в доступной литературе нет. Не разработаны и пути коррекции и профилактики возникающих при этом изменений.

Цель исследования: установить изменения роста и формообразования нижней челюсти у белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом либо тиотриазолином.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на 245 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 200–210 г, распределенных на группы: группу КБК составили контрольные животные; группы БН1000 и ТТ31500 составили крысы, которым внутривнутривенно вво-

дили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки либо 1 мл тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки; группы НБ1000М, БН1000Т, ТТ31500М и ТТ31500Т – крысы, которым одновременно с затравкой бензоатом натрия либо тартразином внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки [4].

Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток после окончания затравки, что соответствует стадиям формирования костного регенерата [2]. По окончании сроков эксперимента крыс эвтаназировали под эфирным наркозом, выделяли нижнюю челюсть, и измеряли проводили ее органомерию штангенциркулем ШЦ-0,1 с точностью до 0,1 мм [3].

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

Полученные результаты и их обсуждение

Внутрижелудочное введение подопытным животных бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось угнетением роста нижних челюстей.

В группе НБ1000 высота ветви нижней челюсти отставала от показателей группы КБК с 3 по 45 сутки после окончания затравки на 10,04%, 9,06%, 7,78%, 7,29% и 5,24%, а максимальная длина нижней челюсти к 3 и 10 суткам – на 6,34% и 7,36% (Рисунок 1). В результате высотно-продольное соотношение нижней челюсти крыс группы НБ1000 к 3, 15 и 24 суткам по окончании затравки было меньше значений группы КБК на 3,91%, 3,71% и 3,83%. Поскольку замедление прироста продольных размеров нижней челюсти у крыс группы НБ1000 сопровождалось и значительным замедлением набора ее массы, индекс Симона с 3 по 15 сутки по окончании затравки был больше значений группы КБК на 2,76%, 3,09% и 2,82%.

Вместе с этим толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса отставала от показателей группы КБК с 3 по 45 сутки по окончанию затравки на 9,37%, 12,28%, 6,52%, 6,41% и 5,49%, а толщина в области альвеолярного контрфорса с 3 по 24 сутки – на 8,48%, 6,37%, 7,48% и 5,02%. Наконец, при отсутствии статистически значимых изменений высоты тела нижней челюсти, высота альвеолярного отростка уменьшалась и с 3 по 45 сутки по окончании затравки была меньше значений группы КБК на 8,98%, 7,65%, 6,86%, 5,65% и 5,49%.

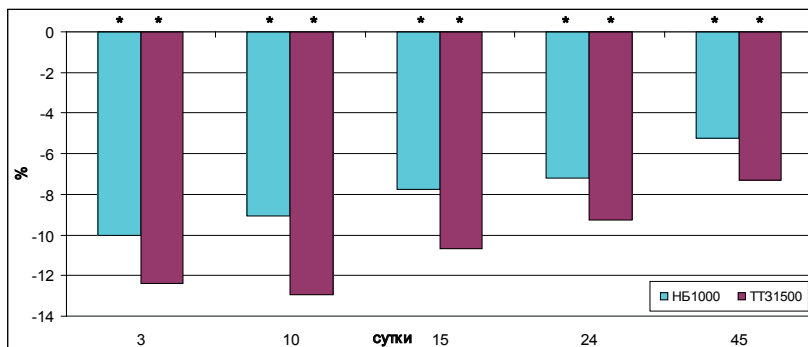


Рисунок 1. Динамика высоты ветви нижней челюсти в зависимости от сроков реадaptации после 60-суточной затравки натрия бензоатом либо тартразином, в % по отношению к группе КБК (* - обозначает статистически значимые отличия от группы КБК).

В группе TT31500 с 3 по 45 сутки по окончании затравки максимальная длина нижней челюсти и высота ее ветви отставали от значений группы КБК на 6,94%, 7,41%, 6,04%, 4,53% и 4,36%, а также на 12,40%, 12,94%, 10,69%, 9,25% и 8,29% соответственно. Поскольку темпы роста ветви нижней челюсти у подопытных животных группы TT31500 угнетались сильнее, высотно-продольное соотношение с 3 по 24 сутки по окончании затравки было меньше значений группы КБК на 5,84%, 5,99%, 5,93% и 5,02%. Также, поскольку прирост массы нижней челюсти угнетался сильнее, чем прирост продольных размеров, индекс Симона с 3 по 24 сутки по окончании затравки превышал значения группы КБК на 3,18%, 4,06%, 3,60% и 2,52%.

Толщина нижней челюсти в области альвеолярного и восходящего контрфорсов во все сроки нашего эксперимента также отставала от значений группы КБК на 10,88%, 10,95%, 10,75%, 7,76% и 8,04%, а также на 10,27%, 10,53%, 8,26%, 6,84% и 5,06% соответственно. При этом высота альвеолярного отростка также была меньше значений группы КБК с 3 по 45 сутки по окончании затравки на 11,38%, 11,76%, 10,29%, 7,91% и 7,69%, а высота тела нижней челюсти к 3 и 10 суткам – на 5,21% и 4,45%.

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой бензоатом натрия либо тартразином после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тен-

денцией к восстановлению ростовых процессов в нижнем резце в период реадaptации.

При одновременном внутрижелудочном введении натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутримышечном введении 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки (группа НБ1000М) негативное влияние условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти в значительной степени сглаживалось. При сравнении с группой НБ1000 достоверные отклонения возникали с 15 суток периода реадaptации – к 15 суткам толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса была больше значений сравнения на 6,06%, а высота ветви нижней челюсти к 24 и 45 суткам – на 5,17% и 4,21% (Рисунок 2). В результате к 24 суткам периода реадaptации и высотно-продольное соотношение превышало значения группы НБ1000 на 2,79%.

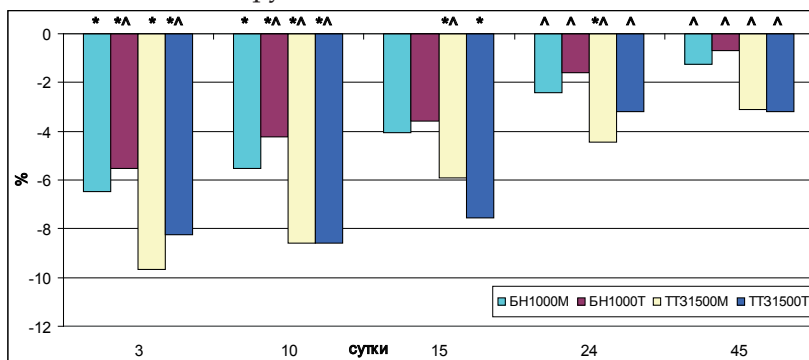


Рисунок 2. Динамика высоты ветви нижней челюсти после 60-суточной затравки натрия бензоатом либо тартразином в зависимости от вида корректора, в % по отношению к группе КБК (* - обозначает статистически значимые отличия от группы КБК; ^ - обозначает статистически значимое отличие от соответствующей группы без коррекции).

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось тенденцией к восстановлению темпов роста нижней челюсти в период реадaptации.

Сравнение со значениями группы НБ1000 показало, что в группе НБ1000Т статистически значимые отличия показателей органометрии нижней челюсти регистрировались с 3 суток периода реадaptации. При этом высота ветви нижней челюсти превышала значения сравнения с 3 по 45 сутки эксперимента на 4,99%, 5,30%, 4,53%,

6,03% и 4,81%, а высотно-продольное соотношение к 24 суткам – на 3,87%. Также, толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса превышала значения группы НБ1000к 15 и 24 суткам эксперимента на 7,07% и 6,73%, а толщина в области восходящего контрфорса к 45 суткам – на 4,91%. Наконец, высота альвеолярного отростка у животных группы НБ1000Т к 45 суткам превышала значения групп НБ1000 на 4,65%.

При одновременном внутрижелудочном введении тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутримышечном введении 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки (группа ТТ31000М) негативное влияние условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти в значительной степени сглаживалось. В сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия показателей органометрии нижней челюсти регистрировались с 10 по 45 сутки периода реадaptации.

Высота ветви нижней челюсти у подопытных животных группы ТТ31500М с 10 по 45 сутки периода реадaptации превышала значения группы ТТ31500 на 5,00%, 5,33%, 5,28% и 4,55%, а толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса – на 5,88%, 5,76%, 4,46% и 6,31%. Также высотно-продольное соотношение превышало значения групп ТТ31500 к 10 и 15 суткам на 3,13% и 3,11%.

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей также сопровождалось тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижней челюсти в период реадaptации. При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия показателей органометрии нижней челюсти регистрировались с 3 по 45 сутки периода реадaptации.

Высота ветви нижней челюсти подопытных животных группы ТТ31500Т превышала значения группы ТТ31500 к 3, 10, 24 и 45 суткам периода реадaptации на 4,72%, 5,00%, 6,67% и 4,42%, а высотно-продольное соотношение к 3, 10. и 24 суткам – на 2,13%, 2,63% и 3,59%. Также, толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса превышала значения группы ТТ31500 с 10 по 45 сутки периода реадaptации на 6,95%, 8,38%, 6,44% и 8,25%, а толщина в области восходящего контрфорса к 10 суткам – на 5,88%. Наконец, высота альвеолярного отростка превышала значения группы

ТТ31500 с 3 по 45 сутки эксперимента на 5,41%, 6,67%, 6,37%, 9, 20% и 8,33%, а высота тела нижней челюсти к 3 суткам – на 5,13%.

Из полученных данных следует, что внутрижелудочное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/массы в течение 60 суток сопровождается угнетением ростовых процессов в нижней челюсти, которое максимально выражено на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливается. После введения бензоата натрия к 45 суткам эксперимента сохраняются единичные статистически значимые отличия от группы КБК, а после введения тартразина сохраняются статистически значимые отличия большинства показателей остеометрии нижней челюсти от значений группы КБК.

Следует учитывать, что оба вышеуказанных препарата вызывают прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что ведет к нарушению синтеза АТФ в клетках организма [11] и, вероятно, в хондробластах мышечковых хрящей и остеобластах надкостницы. Это сопровождается нарушением ростовых процессов в нижних челюстях.

В то же время тартразин выступает еще и как хелатообразующий агент с молекулами меди, цинка и марганца [10], а следовательно связывает их. Указанные микроэлементы выступают как кофакторы различных ферментов и энергетических циклов. В результате их недостаток также может негативно сказываться на морфо-функциональной активности хондробластов мышечковых хрящей и остеобластов надкостницы нижней челюсти.

Также из полученных нами данных следует, что применение мексидола либо тиотриазолина одновременно с затравкой лабораторных животных бензоатом натрия либо тиотриазолином сопровождалось восстановлением ростовых процессов в нижней челюсти. Более эффективным, по нашим данным было применение тиотриазолина. Профилактическое корригирующее влияние мексидола на ростовые процессы в нижних челюстях может быть объяснено его мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [1]. При этом аналогичные свойства тиотриазолина являются более выраженными [7].

Выводы

1. Внутрижелудочное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/массы в течение 60 су-

ток сопровождается угнетением ростовых процессов в нижней челюсти. После введения тартразина выявленные изменения являются более выраженными и медленнее восстанавливаются.

2. Внутривенное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной заправкой бензоатом натрия либо тартразином после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижней челюсти в период реадaptации. Применение тиотриазолина является более эффективным.

Литература

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейротропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009;6: 28-31. [Voronina TA. Mexidol: main neurotropic effects and mechanism of action. Pharmateka. 2009;6:28-31. (In Russ.)]
2. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование. 2006;1:77-84. [Korzh NA, Dedukh NV. Reparative bone regeneration: a modern view of the problem. Stages of regeneration. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2006;1:77-84. (In Russ.)]
3. Лузин В.И. Методика остеометрии нижней челюсти белых крыс. Украинский медицинский альманах. 2005; 8(3):123-4. [Luzin VI. Method of osteometry of the lower jaw of white rats. Ukrainian medical almanac. 2005; 8(3):123-4. (In Russ.)]
4. Лузин В.И., Шутлов Е.Ю., Скоробогатов А.Н. Динамика темпов роста костей у белых крыс после ингаляционной заправки толуолом и возможные пути ее коррекции. Украинский морфологический альманах. 2011;9(2):47-50. [Luzin VI, Shutov EYu, Skorobogatov AN. Dynamics of bone growth rates in white rats after inhalation seeding with toluene and possible ways of its correction. Ukrainian morphological almanac. 2011;9(2):47-50. (In Russ.)]
5. Лукьянцева Г.В., Лузин В.И., Морозов В.Н. Влияние 60-дневного введения бензоата натрия на прочностные характеристики костей скелета белых крыс в период реадaptации. Травма. 2014;15(3):30-2. [Lukyantseva GV, Luzin VI, Morozov VN. The effect of 60-day administration of sodium benzoate on the strength characteristics of the bones of the skeleton of white rats during the period of readaptation. Trauma. 2014;15(3):30-2.]
6. Морозов В.Н., Лузин В.И., Морозова Е.Н., Тверской А.В., Шевченко Т.С., Коншина В.П. Влияние 60-ти дневного введения бензоата натрия и нанесения дефекта в большеберцовых костях крыс на ультраструктуру фолликулярных клеток щитовидной железы. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2021;19(4):33-8. [Morozov VN, Luzin VI, Morozova E]

EN, Tverskoi AV, Shevchenko TS, Konshina VP. Effect of 60-day administration of sodium benzoate and application of a defect in tibial bones of rats on the ultra-structure of follicular cells of the thyroid gland. V.G. Koveshnikov Morphological almanac. 2021;19(4):33-8. (In Russ.)]

7. Пороховська Н.В., Регеда М.С. Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість тиотриазоліну за умов гострого імунотоксичного процесу. Експериментальна фізіологія та біохімія. 2007;3:35-9. [Porohovska NV, Regeda MS. Membranoprotective and antioxidant properties of thiotriazoline under the conditions of an acute immune complex process. Experimental physiology and biochemistry. 2007;3:35-9. (In Ukr.)]

8. Amin KA, Al-Shehri FS. Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: A review. African Journal of Biotechnology. 2018;17(6):139-49. doi: 10.5897/AJB2017.16300

9. Raposa B, Pónusz R, Gerencsér G, Budán F, Gyöngyi Z, Tibold A, Hegyi D, Kiss I, Koller Á, Varjas T. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45a, and MAPK8 genes. Physiol Int. 2016;103(3):334-43. doi: 10.1556/2060.103.2016.3.6

10. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats. Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 2012; 2(3):44-9.

11. Zengin N, Yüzbaşıoğlu D, Unal F, Yılmaz S, Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. Food Chem. Toxicol. 2011;49(4):763-9. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040

Резюме

Бибик В.В., Лузин В.И., Савенко Л.Д. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на рост и формирование нижней челюсти у белых крыс и некоторые возможности их коррекции.

Цель исследования: установить изменения роста и формирования нижней челюсти у белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом либо тиотриазолином. **Материал и методы:** Использовано 245 белых крыс массой 200–210 г; группу КБК составили контрольные животные; группы БН1000 и ТТ31500 – крысы, которым внутрибрюшинно вводили бензоат натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразин в дозе 1500 мг/кг/сутки; группы НБ1000М, БН1000Т, ТТ31500М и ТТ31500Т – крысы, которым одновременно с затравкой бензоатом натрия либо тартразином внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки. Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток. По окончании сроков эксперимента крыс эвтаназировали под эфирным наркозом, выделяли нижнюю челюсть, и измеряли проводили ее органомерию штангенциркулем ШЦ-0,1 с точностью до 0,1 мм. **Результаты:** Внутрибрюшинное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось угнетением темпов роста нижней челюсти, которое максимально выражено на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливается. К 45 суткам эксперимента сохраняются единичные статистически значимые отли-

чия от группы КБК. Введение подопытным лабораторным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось угнетением темпов роста нижней челюсти, которое сохраняется до 15 суток окончания затравки, а затем постепенно восстанавливается. К 45 суткам эксперимента сохраняются статистически значимые отличия большинства показателей остеометрии нижней челюсти от значений группы КБК. Внутривентриальное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой бензоатом натрия либо тартразином после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось восстановлением ростовых процессов в нижней челюсти в период реадaptации. **Заключение:** Длительное применение пищевых красителей и консервантов сопровождается нарушением ростовых процессов в нижней челюсти, что требует мер профилактики и коррекции. В качестве корректора могут быть использованы мексидол и тиотриазолин.

Ключевые слова: крысы, бензоат натрия, тартразин, мексидол, тиотриазолин, нижняя челюсть, рост.

Summary

Bibik V.V., Luzin V.I., Savenko L.D. *The effect of 60-day administration of sodium benzoate or tartrazine on the growth and shaping of the mandible in white rats and some possibilities for their correction.*

Purpose of the study: to establish changes in the growth and shaping of the lower jaw in white rats after a 60-day administration of sodium benzoate or tartrazine and to substantiate the possibility of correlating the identified changes with mexidol or thiotriazoline. Material and methods: 245 white rats weighing 200–210 g were used; the CWR group consisted of control animals; groups BN1000 and TTZ1500 - rats that were intragastrically injected with sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg/day or tartrazine at a dose of 1500 mg/kg/day; NB1000M, BN1000T, TTZ1500M, and TTZ1500T groups were rats that were intraperitoneally injected simultaneously with sodium benzoate or tartrazine at a dose of 50 mg/kg/day or thiotriazoline at a dose of 117.4 mg/kg/day. The terms of the experiment were 3, 10, 15, 24 and 45 days. At the end of the experiment, the rats were euthanized under ether anesthesia, the lower jaw was isolated, and its organometry was measured using a ShTs-0.1 caliper with an accuracy of 0.1 mm. Results: Intragastric administration of sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg/day for 60 days was accompanied by inhibition of the growth rate of the lower jaw, which was most pronounced on the 3rd day after the end of the inoculation, and then gradually recovered. By the 45th day of the experiment, single statistically significant differences from the CWR group remain. The introduction of tartrazine at a dose of 1500 mg/kg/day to experimental laboratory animals for 60 days was accompanied by inhibition of the growth rate of the lower jaw, which persists until the 15th day of the end of the inoculation, and then gradually recovers. By the 45th day of the experiment, there are statistically significant differences in most of the parameters of osteometry of the lower jaw from the values of the CWR group. Intraperitoneal administration of mexidol at a dose of 50 mg/kg/day or thiotriazoline at a dose of 117.4 mg/kg/day simultaneously with a 60-day inoculation with sodium benzoate or tartrazine after the infliction of tibial defects was accompanied by the restoration of growth processes in the lower jaw during readaptation. Conclusion: Long-term use of food dyes and preservatives is accompanied by a violation of growth processes in the lower jaw, which requires preventive and corrective measures. Mexidol and thiotriazoline can be used as a corrector.

Key words: rats, sodium benzoate, tartrazine, mexidol, thiotriazoline, mandible, growth.

**ПОКАЗАТЕЛИ МАКРО-МИКРОМОРФОМЕТРИИ
СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ
ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕИНА
ПРИ ВОЗМОЖНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕКСИДОЛОМ****А.А. Грищенко***ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»***Введение**

Кофе – один из наиболее широко потребляемых напитков во всём мире. Около 80% населения мира принимают кофе и другие кофейные продукты ежедневно. Кофе состоит из большого числа химических компонентов, в том числе кофеина, хлорогеновых кислот, дитерпенов и тригонеллинов, которые являются наиболее биологически активными и наиболее важными составляющими напитка [5].

Таким образом, всё больший интерес среди исследователей вызывает влияние кофеина на организм, в том числе на морфологическую структуру органов и тканей. В мировой литературе встречается не так много данных о воздействии кофеина на иммунную систему, в частности на морфологическую структуру селезёнки, что позволяет нам широко исследовать данное направление [2, 3].

Оптимальное функционирование иммунной системы – это залог постоянства гомеостаза и поддержания здоровья организма [11]. Особую роль в выполнении данных функций играет селезёнка – вторичный лимфоидный орган во многом ещё не изученный и загадочный для современной науки [8]. Помимо своей функции по очистке крови от твердых частиц и других антигенов, микроорганизмов и старых эритроцитов, селезенка участвует в заключительных этапах созревания В-клеток у мышей, тогда как у людей это важный резервуар В-клеток памяти, тромбоцитов и, скорее всего, также моноцитов [12].

Цель исследования – установить динамику изменения макроморфометрических параметров селезёнки у крыс различного возраста при избыточном потреблении кофеина и возможной коррекции мексидолом на 90 сутки.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на 144 белых крысах-самцах (72 инфантильные крысы-самцы с исходной массой тела 70-75г и 72 ювенильные крысы-самцы с исходной массой тела 130-140г), распределенных на 3 группы: 1-я группа - контроль, 2-я группа - крысы, которые употребляли кофеин (Кофеин-бензоат натрия, «Дарница», раствор для инъекций, № UA/7534/01/01 от 21.03.2018) в дозе 120мг/кг/сутки без коррекции, 3-я группа – употребляли кофеин на фоне коррекции мексидолом (производитель ЗиО-ЗДОРОВЬЕ, ЗАО (Россия), рег. №: ЛП-Н (000086)-(РГ-RU) от 30.10.20 – Бессрочно) в дозе 50 мг/кг/сутки. Через 7, 14, 30 и 90 суток после начала приёма препарата животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом, выделяли селезёнку, отделяли капсулу и определяли их массу на лабораторных весах ВЛР-200 с точностью до 0,25 мг, измеряли длину, ширину и толщину органа с помощью измерительной сетки микроскопа МБС-10 с точностью до 0,05 мм, а также рассчитывали её объем [2].

Селезёнку крыс резали на кусочки диаметром до 1см, фиксация проводилась в формалине без предварительного промывания в воде. Затем после промывания – фиксация спиртами восходящей концентрации и заливка хлороформом, а затем фиксация в парафине. Гистологические срезы толщиной 4-6 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, исследовали при помощи микроскопа МБС-10. Калибровку измерительной сетки производили с помощью миллиметрового отрезка ГОСТ 2 07513-55 2. Определяли площадь селезёнки на поперечном срезе на уровне ворот селезёнки (общая площадь, площадь белой и красной пульпы, площадь стромы) [1].

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$ [6].

Полученные результаты и их обсуждение

Все полученные цифровые данные оценивались в первую очередь при сопоставлении с аналогичными показателями группы контрольных животных (Таблица 1).

За период наблюдения (с 7 по 90 сутки) общая площадь селезёнки неполовозрелых крыс контрольной группы увеличилась с $7,39 \pm 0,09$ мм² до $10,53 \pm 0,13$ мм².

Наряду с этим у контрольных животных в ходе наблюдения увеличивались: площадь белой пульпы – с $1,43 \pm 0,02$ мм² до $2,12 \pm 0,03$ мм², площадь красной пульпы – с $5,78 \pm 0,01$ мм² до $8,13 \pm 0,13$ мм², и площадь стромы – с $0,178 \pm 0,002$ мм² до $0,27 \pm 0,004$ мм².

Таблица 1

Морфометрические показатели селезенки неполовозрелых крыс

Группа	Сроки, сут.	Общая площадь, мм ²	Площадь белой пульпы, мм ²	Площадь красной пульпы, мм ²	Площадь стромы, мм ²
Контроль	7	$7,39 \pm 0,09$	$1,43 \pm 0,02$	$5,78 \pm 0,010$	$0,178 \pm 0,002$
	14	$7,72 \pm 0,10$	$1,51 \pm 0,02$	$6,01 \pm 0,10$	$0,20 \pm 0,003$
	30	$7,95 \pm 0,10$	$1,58 \pm 0,02$	$6,17 \pm 0,11$	$0,21 \pm 0,003$
	90	$10,53 \pm 0,13$	$2,12 \pm 0,03$	$8,13 \pm 0,13$	$0,27 \pm 0,004$
Кофеин	7	$6,60 \pm 0,08^*$	$1,50 \pm 0,02^*$	$4,92 \pm 0,09^*$	$0,180 \pm 0,003$
	14	$6,70 \pm 0,09^*$	$1,58 \pm 0,02^*$	$4,91 \pm 0,09^*$	$0,209 \pm 0,003$
	30	$6,81 \pm 0,09^*$	$1,70 \pm 0,02^*$	$4,89 \pm 0,10^*$	$0,220 \pm 0,003^*$
	90	$9,38 \pm 0,13^*$	$2,26 \pm 0,03^*$	$6,83 \pm 0,13^*$	$0,290 \pm 0,004^*$
Кофеин + Мексидол	7	$6,71 \pm 0,08^*$	$1,51 \pm 0,02^*$	$5,02 \pm 0,08^*$	$0,181 \pm 0,003^*$
	14	$7,05 \pm 0,10^* \#$	$1,54 \pm 0,02$	$5,30 \pm 0,10^* \#$	$0,205 \pm 0,004$
	30	$7,46 \pm 0,10^* \#$	$1,63 \pm 0,02 \#$	$5,61 \pm 0,10^* \#$	$0,214 \pm 0,004$
	90	$10,22 \pm 0,13 \#$	$2,17 \pm 0,03$	$7,77 \pm 0,13 \#$	$0,281 \pm 0,004$

Примечание: здесь и далее * - обозначает статистически значимое отличие от группы «Контроль»; # - обозначает статистически значимое отличие от группы «Кофеин».

При избыточном употреблении кофеина общая площадь селезенки была меньше значений контроля с 7 по 90 сутки на 10,71%, 13,22%, 14,35% и 10,97% соответственно. При этом площадь белой пульпы селезенки с 7 по 90 сутки эксперимента была выше значений 1-й группы на 4,69%, 4,78%, 7,77% и 6,24%, а площадь красной пульпы уменьшалась – на 14,89%, 18,27%, 20,66% и 16,05% соответственно. Площадь стромы подопытных животных также увеличивалась с максимальной амплитудой к 90 суткам эксперимента – на 6,42%.

Таким образом, избыточное потребление кофеина сопровождается уменьшением общей площади селезенки и площади красной пульпы, однако увеличением площади белой

пульпы и стромы органа в период с 7 по 90 сутки эксперимента. Максимальные отклонения исследуемых показателей регистрировались преимущественно к 30 суткам.

При подкожном введении мексидола на фоне избыточного потребления кофеина статистически значимые отличия от контрольных животных (1-я группа) регистрировались с 7 по 90 сутки эксперимента. В ходе эксперимента с 7 по 90 сутки общая площадь селезёнки была меньше контрольных значений на 9,31%, 8,63%, 6,27% и 2,96%. К 7 и 90 суткам эксперимента меньше значений контроля также была площадь красной пульпы на 13,29% и 4,47%, а площадь белой пульпы наоборот – на 5,28% и 2,09% выше.

При сравнении полученных данных с показателями морфометрии селезёнки у животных 2-й группы установили, что изменения носили следующий характер: к 14 и 30 суткам общая площадь селезёнки и площадь красной пульпы были больше показателей 2-й группы на 5,28% и 7,99%, и на 9,44% и 14,74%.

Таким образом, подкожное введение мексидола на фоне избыточного потребления кофеина сопровождается положительной динамикой изменения морфометрических показателей селезёнки в сравнении со 2-й группой. Данная коррекция достигает максимального эффекта к 14 и 30 суткам.

Были проанализированы показатели селезёнки половозрелых животных (Таблица 2).

За период наблюдения (с 7 по 90 сутки) общая площадь селезёнки половозрелых крыс контрольной группы увеличилась с $10,79 \pm 0,14$ мм² до $13,77 \pm 0,17$ мм². При этом морфометрические показатели изменялись следующим образом: площадь белой пульпы – с $2,38 \pm 0,03$ мм² до $3,46 \pm 0,05$ мм², площадь красной пульпы – с $8,09 \pm 0,14$ мм² до $9,94 \pm 0,18$ мм², и площадь стромы – с $0,320 \pm 0,005$ мм² до $0,381 \pm 0,006$ мм². Характерным для 2-й группы стало уменьшение общей площади селезёнки и площади красной пульпы по сравнению со значениями контроля с 7 по 90 сутки на 3,79%, 6,35%, 9,71%, 12,96% и 5,82%, 9,78%, 14,92%, 19,83% соответственно. Площадь белой пульпы селезёнки с 7 по 90 сутки эксперимента была выше значений 1-й группы на 2,17%, 3,59%, 4,71%, 4,81%, площадь стромы органа также была выше значений контроля на 3,12%, 2,96%, 3,19%, 5,10% соответственно.

Таким образом, избыточное потребление кофеина сопровождается уменьшением общей площади селезёнки и площади

красной пульпы, однако увеличением площади белой пульпы и стромы органа в период с 7 по 90 сутки эксперимента как и у неполовозрелых особей, однако со сдвигом максимальной манифестации к 90 суткам.

Таблица 2

Морфометрические показатели селезенки половозрелых крыс

Группа	Сроки, сут.	Общая площадь, мм ²	Площадь белой пульпы, мм ²	Площадь красной пульпы, мм ²	Площадь стромы, мм ²
Контроль	7	10,79±0,14	2,38±0,03	8,09±0,14	0,320±0,005
	14	11,41±0,14	2,62±0,04	8,47±0,14	0,310±0,005
	30	12,30±0,15	2,95±0,04	9,00±0,15	0,339±0,005
	90	13,77±0,17	3,46±0,05	9,94±0,18	0,381±0,006
Кофеин	7	10,38±0,14	2,43±0,03	7,62±0,16*	0,330±0,006
	14	10,68±0,15*	2,72±0,04	7,64±0,16*	0,319±0,006
	30	11,10±0,15*	3,09±0,04*	7,66±0,15*	0,350±0,006
	90	11,99±0,16*	3,62±0,05*	7,97±0,16*	0,401±0,006*
Кофеин + Мексидол	7	10,42±0,14	2,44±0,03	7,65±0,14*	0,331±0,006
	14	10,89±0,14*	2,68±0,03	7,90±0,14*	0,316±0,005
	30	11,70±0,15*#	3,04±0,04	8,32±0,15*#	0,344±0,006
	90	12,93±0,17*#	3,55±0,05	8,99±0,19	0,392±0,006*#

Примечание: здесь и далее * - обозначает статистически значимое отличие от группы «Контроль»; # - обозначает статистически значимое отличие от группы «Кофеин».

При подкожном введении корректора мексидола на фоне избыточного потребления кофеина статистически значимые отличия от контрольных животных (1-я группа) регистрировались с 7 по 90 сутки эксперимента, однако наиболее выраженными были на сроках 30 и 90 суток.

На 30 и 90 сутки общая площадь селезенки была меньше контрольных значений на 4,88% и 6,11%, а площадь красной пульпы была меньше на 7,63% и 9,51% соответственно. К 30 и 90 суткам эксперимента больше значений контроля была площадь белой пульпы на 2,79% и 2,68%.

При дальнейшем сравнении полученных данных с показателями морфометрии селезенки у животных 2-й группы устано-

вили следующие изменения: к 30 и 90 суткам общая площадь селезёнки была больше показателей 2-й группы на 5,35% и 7,88%, а площадь красной пульпы на 8,58% и 12,88%.

Таким образом, подкожное введение мексидола на фоне избыточного потребления кофеина сопровождается положительной динамикой изменения морфометрических показателей селезёнки в сравнении со 2-й группой. Данная коррекция достигает максимального эффекта к 30 и 90 суткам.

Выявленные изменения следует рассматривать как явления гипотрофии селезёнки на фоне влияния кофеина на тонус сосудов селезёнки и как следствие недостаточное кровоснабжение органа, что может отражаться в увеличении площади стромы селезёнки на фоне уменьшения общей площади и площади красной пульпы [2, 3]

Кофеин - это лекарственное средство, относящееся к семейству метилксантинов, способ воздействия которого заключается в связывании с аналогами пурина [10], а именно с аденозиновыми рецепторами, которые в избытке содержатся в Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, мозге, сердце, сосудах, почках и в селезёнке [7]. В литературе встречается информация о возможности кофеина влиять на миграцию иммунных клеток, что таким образом может объяснять увеличение площади белой пульпы органа [9].

Наличие 3-гидроксипиридина в структуре мексидола обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает мексидол от других препаратов, содержащих янтарную кислоту [4]. Наличие сукцината в структуре мексидола отличает его от эмоксипина и других производных 3-оксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме и, в частности, является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке [4].

Выводы

Избыточное потребление кофеина сопровождается явлением уменьшения общей площади и площади красной пульпы селезёнки при одновременном увеличении площади белой пульпы и площади стромы органа. У неполовозрелых животных данный эффект достигает максимума к 30 суткам воздействия, в то время как у половозрелых - к 90 суткам эксперимента. У

неполовозрелых животных подкожное введение мексидола к 7 и 90 суткам сопровождается слабой динамикой улучшения показателей, однако к 14 и 30 суткам наблюдается более выраженный эффект коррекции. У половозрелых особей максимальный эффект коррекции наблюдается к 30 и 90 суткам, а на 7 и 14 имеет слабopоложительную динамику.

Литература

1. Волков В.П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезёнки. *Universum: медицина и фармакология*. 2015;5-6(18):6. [Volkov VP. New algorithm of the morphometric assessment of functional immunomorphology of the spleen. *Universum: medicine and pharmacology*. 2015;5-6(18):6. (In Russ.)]
2. Грищенко А.А., Лузин В.И. Некоторые показатели органомерии селезенки инфантильных крыс на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2022;2:23-6. [Grishchenko AA, Luzin VI. Some organometry parameters spleen in excessive caffeine intake with possible correction with mexidol. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2022;2:23-6 (In Russ.)]
3. Грищенко А.А. Некоторые показатели органомерии селезенки ювенильных крыс на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2022;3: 30-3. [Grishchenko AA. Some parameters of the spleen organometry in juvenile rats on the background of excessive caffeine consumption with possible correction with mexidol. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2022;3:30-3 (In Russ.)]
4. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012; 12; 86-90 [Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 12; 86-90 (In Russ.)]
5. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Взаимодействие лекарственных средств и кофе. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 777–83. [Pereverzev AP, Ostroumova OD. Interaction of drugs and coffee. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 777–83(In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2021.10.201089
6. Шеламова М.А., Инсарова Н.И., Лещенко В.Г. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы EXCEL : учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2010. 96 с. [Shelamova MA, Insarova NI, Leshchenko VG. Statistical analysis of medical and biological data using EXCEL: tutorial. Minsk: BGMU, 2010. 96 p. (In Russ.)]
7. Al Reef T, Ghanem E. Caffeine: Well-known as psychotropic substance, but little as immunomodulator. *Immunobiology*. 2018; 223 (12):818-25. doi: 10.1016/j.imbio.2018.08.011

8. Crane GM, Liu YC, Chadburn A. Spleen: development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Semin Diagn Pathol.* 2020;38:112-4 doi: 10.1053/j.semdp.2020.06.003
9. Horrigan LA, Kelly JP, Connor TJ. Immunomodulatory effects of caffeine: friend or foe? *Pharmacol Ther.* 2006;111(3):877-92. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.02.002
10. Leonard TK, Watson RR, Mohs ME. The effects of caffeine on various body systems: a review. *J Am Diet Assoc.* 1987 Aug;87(8):1048-53. PMID: 3301987.
11. Mebius R, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:606–16. doi: 10.1038/nri1669
12. Steiniger BS. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology.* 2015;145(3):334-46. doi: 10.1111/imm.12469.

Резюме

Грищенко А.А. Показатели макро-микроморфометрии селезенки крыс различного возраста на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом.

Цель исследования – установить динамику изменения макро-микроморфометрических параметров селезенки у крыс различного возраста при избыточном потреблении кофеина и возможной коррекции мексидолом на 90 сутки. **Материалы и методы:** Эксперимент проведен на 144 белых крысах-самцах (72 инфантильные крысы-самцы с исходной массой тела 70-75 г и 72 ювенильные крысы-самцы с исходной массой тела 130-140 г), распределенных на 3 группы: 1-я группа - контроль, 2-я группа - крысы, которые употребляли кофеин в дозе 120 мг/кг/сутки без коррекции, 3-я группа – употребляли кофеин на фоне коррекции мексидолом в дозе 50 мг/кг/сутки. Сроки эксперимента составили 7, 14, 30 и 90 суток. Оценка макро-микроморфометрических показателей проводилась на гистологических срезах (поперечные срезы на уровне ворот селезенки). **Результаты:** избыточное потребление кофеина сопровождается уменьшением общей площади селезенки на 10,71%, 13,22%, 14,35% и 10,97% с 7 по 90 сутки эксперимента у неполовозрелых крыс, однако с увеличением площади белой пульпы на 4,69%, 4,78%, 7,77% и 6,24% в период с 7 по 90 сутки. Максимальные отклонения исследуемых показателей регистрировались преимущественно к 30 суткам. У половозрелых крыс наблюдалось уменьшение общей площади селезенки на 3,79%, 6,35%, 9,71% и 12,96% с 7 по 90 сутки, при этом увеличение площади белой пульпы на 2,17%, 3,59%, 4,71% и 4,81%. **Заключение.** Избыточное потребление кофеина сопровождается явлением уменьшения общей площади и площади красной пульпы селезенки при одновременном увеличении площади белой пульпы и стромы органа. У неполовозрелых животных данный эффект достигает максимума к 30 суткам воздействия, в то время как у половозрелых – к 90 суткам эксперимента. У неполовозрелых животных подкожное введение мексидола к 7 и 90 суткам сопровождается слабой динамикой улучшения показателей, однако к 14 и 30

суткам наблюдается более выраженный эффект коррекции. У половозрелых особей максимальный эффект коррекции наблюдается к 30 и 90 суткам, а на 7 и 14 имеет слабopоложительную динамику.

Ключевые слова: селезёнка, крысы, белая пульпа, красная пульпа, строма, кофеин, мексидол.

Summary

Grishchenko A.A. *Parameters of macro-micromorphometry of the spleen of rats of different ages against the background of excessive consumption of caffeine with possible correction with mexidol.*

The aim of the study was to establish the dynamics of changes in macro-micromorphometric parameters of the spleen in rats of different ages with excessive caffeine consumption and possible correction with mexidol for 90 days. Materials and methods: The experiment was carried out on 144 white male rats (72 infantile male rats with an initial body weight of 70-75 g and 72 juvenile male rats with an initial body weight of 130-140 g), divided into 3 groups: group 1 - control, group 2 - rats that caffeine was consumed at a dose of 120 mg/kg/day without correction, group 3 - caffeine was consumed against the background of correction with mexidol at a dose of 50 mg/kg/day. The terms of the experiment were 7, 14, 30 and 90 days. The evaluation of macro-micromorphometric parameters was carried out on histological sections (cross sections at the level of the spleen gate). Results: excessive caffeine consumption is accompanied by a decrease in the total area of the spleen by 10.71%, 13.22%, 14.35% and 10.97% from day 7 to 90 of the experiment in immature rats, but an increase in the area of white pulp by 4.69%, 4.78%, 7.77% and 6.24% in the period from day 7 to 90. The maximum deviations of the studied parameters were recorded mainly by 30 days. In mature rats, a decrease in the total area of the spleen was observed by 3.79%, 6.35%, 9.71% and 12.96% from day 7 to 90, while an increase in the area of the white pulp by 2.17%, 3.59%, 4.71% and 4.81%. Conclusion. Excessive consumption of caffeine is accompanied by the phenomenon of a decrease in the total area and area of the red pulp of the spleen, while increasing the area of the white pulp and stroma of the organ. In immature animals, this effect reaches a maximum by 30 days of exposure, while in mature animals - by 90 days of the experiment. In immature animals, subcutaneous administration of mexidol by 7 and 90 days is accompanied by a weak dynamics of improvement in indicators, but by 14 and 30 days there is a more pronounced correction effect. In mature individuals, the maximum correction effect is observed by 30 and 90 days, and at 7 and 14 it has a weakly positive dynamics.

Key words: spleen, rats, white pulp, red pulp, stroma, caffeine, mexidol.

**ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТРОЕНИЯ
АДЕНОГИПОФИЗА КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА
БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ И ВНУТРИВЕННОГО
ВВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ
ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА**

И.В. Соловьева, С.Н. Федченко, И.А. Ладыш

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

ГОУ ВО «Луганский государственный аграрный университет»

Введение

Ежегодно во всем мире свыше 20 миллионов человек страдают от потери костной ткани по той или иной причине, а патологические изменения в костях сопровождаются еще и серьезными медицинскими, социальными и экономическими последствиями [11]. При этом приблизительно 10% переломов костей нормально не срастаются, что чаще всего происходит после резекций кости по поводу остеосаркомы, остеопороза, остеомалации, остеомиелита, аваскулярного некроза и атрофического несращения, то есть при формировании крупных костных дефектов [10].

Чтобы избежать этого в тканевой инженерии используются аллогенные мезенхимальные стволовые клетки (АМСК), характеризующиеся мультипотентностью, устойчивым самообновлением и экспансией, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, в дополнение к секреции молекул, которые могут запускать или поддерживать регенерацию и замещение тканей [9]. В частности, АМСК использовались для восстановления различных поврежденных тканей и органов, включая кости, связки и сердце [2, 12].

Костно-пластические операции также сопровождаются сложными гормональными, метаболическими и иммунологическими изменениями в организме [13]. Если изменения иммунного ответа организма после переломов костей достаточно подробно описаны в доступной для изучения литературе [8], то изменения гормонального фона в этих условиях описаны только на самых

ранних этапах после травмы скелета [5]. Изменения морфогенеза эндокринных желез как после нанесения костных дефектов, так и после введения АМСК в доступной литературе не описаны вообще.

Цель данного исследования – установить изменения гистоморфометрических параметров аденогипофиза у крыс после внутривенного введения АМСК на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на 162 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 190–225 г, распределенных на 7 групп: К-группа - интактные животные (виварный контроль), Д-группа - крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм на границе проксимального метафиза и диафиза обеих большеберцовых костей. В АМСКД3-АМСКД45- группах животным после формирования костного дефекта на 3-и, 10-е, 15-е, 24-е и 45-сутки после операции вводили по 5×10^6 АМСК в хвостовое венозное сплетение. АМСК костно-мозгового происхождения получали из полостей большеберцовых и бедренных костей крыс после их декапитации под эфирным наркозом, клетки помещали в питательную среду «Игла-МЕМ» («Биолот», Россия) с L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой и антибиотиками, культивировали 14 суток при температуре 37°, в условиях CO₂-инкубатора со сменой среды 1 раз в неделю. Культуру фенотипировали непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью специфических маркеров к МСК [6].

Через 7, 15, 30, 60 и 90 суток после нанесения дефекта большеберцовых костей животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Хирургическими ножницами отделяли свод черепа от основания, отделяли головной мозг и после удаления диафрагмы турецкого седла извлекали гипофиз. Выделенный гипофиз фиксировали его в 5% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы на уровне ворот толщиной 4-6 мкм, окрашенные гематоксилином-эозином, исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX 41. Использовали стандартную программу гистоморфометрии [1]. Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований

«Master of Morphology» («Свідцтво про реєстрацію авторського права № 9604», авторы; В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004) [4].

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

Полученные результаты и их обсуждение

У животных контрольной группы все клеточные элементы аденогипофиза подразделяются на две основные группы в зависимости от интенсивности окрашиваемости их цитоплазмы - хромофобные и хромофильные. В свою очередь, хромофильные эндокриноциты включают в себя две разновидности клеток, различающихся по окраске их секреторных гранул — ацидофильные и базофильные.

Популяция ацидофильных эндокриноцитов состоит из соматотропоцитов, секретирующих гормон роста, и маммотропоцитов, вырабатывающих лактогенный гормон (пролактин). Соматотропоциты имеют округлую форму с ядром расположенным центрально. Маммотропоциты напоминают соматотропоциты, но имеют большие размеры и эксцентрично расположенное ядро. При окраске гематоксилин-эозином дифференцировать их невозможно.

Базофильные эндокриноциты представлены тремя разновидностями клеток. Тиреотропоциты отличаются полигональной формой и центрально расположенным овальным ядром, а в цитоплазме визуализируются секреторные гранулы сферической формы, расположенные вблизи клеточной мембраны. Гонадотропоциты имеют круглую форму и такое же ядро, смещенное относительно центра. Третья разновидность базофильных клеток - кортикотропоциты, они характеризуются неправильной формой и дольчатым центрально расположенным ядром [1].

У животных К-группы площадь ацидофильных эндокриноцитов с 7 по 90 сутки наблюдения незначительно увеличивалась – с $49,47 \pm 0,61$ мкм² до $50,03 \pm 0,62$ мкм², а площади их ядер – с $16,73 \pm 0,14$ мкм² до $16,97 \pm 0,21$ мкм². При этом ядерно-цитоплазматическое отношение для ацидофильных эндокриноцитов колебалось от $0,520 \pm 0,013$ до $0,521 \pm 0,012$.

Площади кортикотропных и гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза у животных К-группы в ходе наблюдения также незначительно увеличивались – с $51,58 \pm 0,25$ мкм² до $52,16 \pm 0,63$ мкм²

и с $52,59 \pm 0,63$ мкм² до $53,15 \pm 0,64$ мкм². Увеличивались и площади их ядер – с $19,08 \pm 0,13$ мкм² до $19,69 \pm 0,28$ мкм² и с $20,06 \pm 0,24$ мкм² до $21,08 \pm 0,27$ мкм² соответственно. В результате ядерно-цитоплазматическое отношение для кортикотропных эндокриноцитов К-группы возрастало с $0,589 \pm 0,008$ до $0,621 \pm 0,020$, а для гонадотропных эндокриноцитов – с $0,627 \pm 0,017$ до $0,667 \pm 0,017$.

Для тиреотропных эндокриноцитов площадь клеток за период наблюдения уменьшилась с $118,81 \pm 0,42$ мкм² до $118,12 \pm 1,43$ мкм², а площадь ядер – с $39,64 \pm 0,19$ мкм² до $39,10 \pm 0,50$ мкм². В результате ядерно-цитоплазматическое отношение для тиротропных эндокриноцитов контрольных животных было неизменным и колебалось в пределах с $0,502 \pm 0,005$ до $0,505 \pm 0,016$.

Наконец, для хромофобных эндокриноцитов площадь клеток в ходе наблюдения уменьшилась с $34,37 \pm 0,40$ мкм² до $33,33 \pm 0,35$ мкм², а площадь ядер увеличилась с $19,09 \pm 0,22$ мкм² до $19,81 \pm 0,20$ мкм². В результате ядерно-цитоплазматическое отношение для хромофобных эндокриноцитов контрольных животных увеличилось с $1,306 \pm 0,053$ до $1,502 \pm 0,045$.

Полученные нами данные гистоморфометрии аденогипофиза у контрольных животных в целом соответствуют результатам морфометрического исследования аденогипофиза в возрастном аспекте [1]: кортикотропные эндокриноциты, отвечающие за адаптационный потенциал организма, сохраняют относительную стабильность строения и функции; ацидофильные и тиреотропные эндокриноциты характеризуются тенденцией к снижению их морфофункциональной активности с увеличением возраста животных, гонадотропные эндокриноциты характеризуются тенденцией к увеличению их морфофункциональной активности, что может служит компенсаторной реакцией на возрастную гиподисфункцию половых желез. Наконец, у хромофобных эндокриноцитов аденогипофиза контрольных животных в данной возрастной группе морфофункциональная активность несколько возрастает.

В Д-группе через 7 и 15 суток после операции площадь ядер ацидофильных эндокриноцитов превышала значения К-группы на 4,96% и 3,62%, а через 30 и 60 суток уже отставала от них на 3,97% и 3,28%.

Одним из гормонов, выделяемых ацидофильными эндокриноцитами является соматотропный гормон. Его концентрация в начальные периоды после повреждения кости возрастает

(стадия мобилизации адаптационных возможностей организма) с максимумом на 8-е сутки после повреждения, а позднее, в период неустойчивой адаптации, понижается. Изменения площади ядра ядер ацидофильных эндокриноцитов, характеризующие секреторную активность эндокриноцитов соответствуют этим функциональным изменениям [7].

Наиболее значимо у животных Д-группы изменялись показатели тиреотропных и кортикотропных эндокриноцитов. Для тиреотропных эндокриноцитов площадь клеток превышала показатели К-группы к 7 и 15 суткам после операции на 3,60% и 4,96%, а площадь ядер с 7 по 30 сутки – на 6,73%, 8,42% и 5,57%. В результате ядерно-цитоплазматическое отношение с 7 по 30 сутки после операции было больше значений К-группы на 4,55%, 5,08% и 4,24%.

В то же время для кортикотропных эндокриноцитов к 7 суткам после повреждения большеберцовых костей площадь клеток и ядер превышала значения К-группы на 4,36% и 5,53%. В дальнейшем морфо-функциональная активность кортикотропных эндокриноцитов аденогипофиза понижалась и площадь их ядер с 15 по 60 сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей отставала от значений К-группы на 6,07%, 7,35% и 2,72%, а площадь самих клеток была меньше к 15 и 30 суткам – на 2,42% и 3,76%. В результате ядерно-цитоплазматическое отношение к 15 и 30 суткам после операции было меньше значений К-группы на 6,02% и 5,64%.

Таким образом, хирургическое повреждение большеберцовых костей сопровождается признаками усиления морфо-функциональной активности тиреотропных эндокриноцитов гипофиза с 7 по 30 сутки после операции. Изменения морфо-функциональной активности кортикотропных и ацидофильных эндокриноцитов носили двухфазный характер: к 7 и 15 суткам после операции для ацидофильных клеток и к 7 суткам для кортикотропных эндокриноцитов она увеличивалась, а к 30 и 60 суткам после операции для ацидофильных эндокриноцитов и с 15 по 60 сутки для кортикотропных эндокриноцитов она снижалась.

В АМСКДЗ-группе площадь ядер ацидофильных эндокриноцитов к 7 суткам после операции превышала значения Д-группы на 3,77%. Для тиреотропных эндокриноцитов животных АМСКДЗ-группы к 15 и 30 суткам после операции площадь клеток была меньше значений Д-группы на 5,11% и 4,14%, а к 15 суткам ядерно-цитоплазматическое отношение – на 5,27%.

Для кортикотропных эндокриноцитов животных АМСКД3-группы площадь их ядер к 7 суткам после операции была меньше значений Д-группы на 4,28%. Но, в дальнейшем, с 15 по 60 сутки после операции площадь ядер кортикотропных эндокриноцитов животных АМСКД3-группы уже превышала показатели Д-группы на 5,23%, 6,07% и 3,68%. К 15 и 60 суткам после операции больше значений Д-группы было и ядерно-цитоплазматическое отношение в них. Наконец, для гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза животных АМСКД3-группы площадь ядер превышала значения Д-группы к 7 суткам после операции на 3,43% и 6,88%. Гистоморфометрическое исследование хромофобных эндокриноцитов у животных АМСКД3-группы не выявили статистически значимых отличий от показателей Д-группы животных.

Таким образом, внутривенное введение АМСК на 3-и сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей в сравнении с Д-группой более быстрым восстановлением структурно-функционального состояния аденогипофиза.

После введения АМСК на 10-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей площадь ядер ацидофильных эндокриноцитов и ядерно-цитоплазматическое отношение в них к 15 суткам после операции превышали значения Д-группы на 4,61% и 7,39%. К 30 и 60 суткам после хирургического повреждения большеберцовых костей эти показатели были уже меньше значений Д-группы на 3,79% и 6,27% и на 5,79% и 6,47%.

Для тиреотропных эндокриноцитов аденогипофиза животных АМСКД10-группы к 15 и 30 суткам после операции площадь ядер и ядерно-цитоплазматическое отношение в них отставали от показателей Д-группы на 6,67% и 6,54% и на 6,25% и 6,14%. При гистоморфометрическом исследовании кортикотропных эндокриноцитов животных АМСКД10-группы установили, что площадь ядер и ядерно-цитоплазматическое отношение в них возрастали в сравнении с Д-группой с 15 по 60 сутки после операции на 6,77%, 6,22% и 4,85% и на 8,47%, 5,05% и 6,37%.

Таким образом, внутривенное введение АМСК на 10-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей в сравнении с Д-группой с 15 по 60 сутки после операции сопровождается более быстрым восстановлением структурно-функционального состояния аденогипофиза.

После введения МСК на 15-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей площадь ядер ацидофильных эндокриноцитов к 60 суткам после операции отставала от значений сравнения 4,41%.

Для тиреотропных эндокриноцитов аденогипофиза площадь их ядер и ядерно-цитоплазматическое отношение к 30 суткам после операции были меньше значений Д-группы на 5,87% и 4,76%. Наконец, для кортикотропных эндокриноцитов площадь их ядер к 30 и 60 суткам после операции была больше значений Д-группы на 5,29% и 3,38%, площадь клеток к 30 суткам – на 3,23%, а ядерно-цитоплазматическое соотношение к 60 суткам – на 5,16%.

При гистоморфометрическом исследовании гонадотропных и ацидофильных эндокриноцитов статистически значимые отличия от значений Д-группы не были выявлены.

Таким образом, внутривенное введение АМСК на 15-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей в сравнении со 2-й группой с 30 по 60 сутки после операции сопровождается признаками более быстрого восстановления структурно-функционального состояния аденогипофиза.

После введения АМСК на 24-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей площадь ядер ацидофильных эндокриноцитов к 30 и 60 суткам после операции отставала от значений Д-группы 4,65% и 4,24%, а ядерно-цитоплазматическое отношение к 30 суткам – на 5,99%.

Для тиреотропных эндокриноцитов к 30 суткам после операции площадь их ядер и ядерно-цитоплазматическое отношение отставали от показателей Д-группы на 5,99% и 2,49%. Наконец, для кортикотропных эндокриноцитов площадь их ядер и ядерно-цитоплазматическое отношение отставали от показателей Д-группы к 30 и 60 суткам после операции превышали значения Д-группы на 7,15% и 5,59% и на 7,44% и 9,09%, а площадь самих клеток к 30 суткам – на 3,12%.

При гистоморфометрическом исследовании гонадотропных и хромофобных эндокриноцитов статистически значимые отличия от значений Д-группы не были выявлены.

Таким образом, внутривенное введение АМСК на 24-е сутки после повреждения большеберцовых костей в сравнении с Д-группой с 30 по 60 сутки после операции сопровождается при-

знаками более быстрого восстановлением структурно-функционального состояния аденогипофиза.

После введения АМСК на 45-е сутки после хирургического повреждения большеберцовых костей статистически значимые отличия исследуемых гистоморфометрических показателей аденогипофиза от значений Д-группы эксперимента не наблюдались.

Таким образом, введение АМСК на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением гистоморфометрических параметров аденогипофиза. Динамика восстановления также зависит от стадии формирования костно-керамического регенерата.

При проведении клеточной терапии на 15-е и 24-е сутки (стадии реорганизации тканевых структур и ремоделирования) признаки восстановления незначительны, а при введении на 45-е сутки (стадия исхода) [3] признаки восстановления практически отсутствуют. Оптимальным является введение АМСК на 10-е сутки после костно-пластической операции (стадия формирования клеточной бластемы).

Выводы

1. Из полученных данных следует, что нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождается признаками усиления морфо-функциональной активности тиреотропных эндокриноцитов гипофиза с 7 по 30 сутки после операции. Изменения морфо-функциональной активности кортикотропных и ацидофильных эндокриноцитов носили двухфазный характер: к 7 и 15 суткам после операции для ацидофильных клеток и к 7 суткам для кортикотропных эндокриноцитов она увеличивалась, а к 30 и 60 суткам после операции для ацидофильных эндокриноцитов и с 15 по 60 сутки для кортикотропных эндокриноцитов она снижалась.

2. Введение АМСК на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением исследуемых морфометрических показателей аденогипофиза. Динамика восстановления морфометрических параметров аденогипофиза зависит от стадии формирования костного регенерата, на которой вводились АМСК. Оптимальным является введение АМСК на 10-е сутки после операции (стадия формирования клеточной бластемы).

Литератур

1. Волков В.П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте. *Инновации в науке*. 2014;32: 86-96. [Volkov V.P. To the functional morphology of the human adenohypophysis in the age aspect. *Innovations in science*. 2014;32:86-96. (In Russ.)]

2. Зинченко Е.В., Лузин В.И. Оценка влияния введения мезенхимальных стволовых клеток на разных этапах формирования регенерата костной ткани на фоне нанесения дефекта большеберцовых костей на химический состав плечевых костей крыс. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2020;3: 3-10. [Zinchenko EV, Luzin VI. The effects of mesenchymal stem cells at different stages of bone regeneration after tibia fracture modeling on chemical composition of humerus in rats. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2020;3:3-10. (In Russ.)]

3. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2006;1:77-84. [Korzh NA, Dedukh NV. Reparative bone regeneration: a modern view of the problem. Stages of regeneration. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2006;1:77-84. (In Russ.)]

4. Овчаренко В.В., Маврич В.В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology». Свид про реєстрацію авт. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004. [Ovcharenko VV, Mavrich VV. Computer program for morphometric studies "Master of Morphology". Certificate of registration of copyright for the invention No. 9604, date of registration 19.03.2004. (In Ukr.)]

5. Свешиников А.А., Офицерова Н.В. Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1986;2:67-70. [Sveshnikov AA, Ofitserova NV. Radioimmunological method in the knowledge of hormonal regulation of reparative bone formation. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 1986;2:67-70. (In Russ.)]

6. Соловьева И.В., Оберемок С.Е. Некоторые показатели органомерии надпочечных желез при введении мезенхимальных стволовых клеток в дефект большеберцовых костей на 1-й стадии формирования регенерата. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2020;2:89-93. [Solovieva IV, Oberemok SE. Some parameters of adrenal gland organometry after the introduction of mesenchymal stem cells into the defect of the tibia at the 1st stage of regenerate formation. V.G. Koveshnikov Morphological almanac. 2020;2:89-93. (In Russ.)]

7. Хвостова С.А., Свешиников К.А. Фазы стресса после переломов костей скелета у больных остеопорозом. *Современные проблемы науки и образования*. 2008;2: 44-7. [Khvostova S.A., Sveshnikov K.A. Phases of stress after

skeletal fractures in patients with osteoporosis. Modern problems of science and education. 2008;2:44-7. (In Russ.)]

8. Ben-Menachem E, Cooper DJ. Hormonal and metabolic response to trauma. *Anaesthesia and intensive care medicine.* 2011;12(9):409-11. doi: 10.1016/j.mpaic.2011.06.002

9. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J. Cell. Biochem.* 2006;98:1076–84. doi: 10.1002/jcb.20886

10. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11:45–54. doi: 10.1038/nrrheum.2014.164

11. Figliomeni A, Signorini V, Mazzantini M. One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018;36:948–58.

12. Iaquinia M, Mazzoni E, Manfrini M, D'Agostino A, Trevisiol L, Nocini R, et al. Innovative biomaterials for bone regrowth. *Int. J. f Mol. Sci.* 2019;20:E618.

13. Osipov B, Emami AJ, Christiansen BA. Systemic Bone Loss After Fracture. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2018;16(4):116–30. doi: 10.1007/s12018-018-9253-0

Резюме

Соловьева И.В., Федченко С.Н., Ладыш И.А. Гистоморфометрические показатели строения аденогипофиза крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей и внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костного регенерата.

В эксперименте на 162 половозрелых белых крысах самцах установили, что нанесение дефекта большеберцовых костей сопровождается признаками усиления морфо-функциональной активности тиреотропных эндокриноцитов гипофиза с 7 по 30 сутки после операции. Изменения морфо-функциональной активности кортикотропных и ацидофильных эндокриноцитов носят двухфазный характер: к 7 и 15 суткам после операции для ацидофильных клеток и к 7 суткам для кортикотропных эндокриноцитов она увеличивалась, а к 30 и 60 суткам после операции для ацидофильных эндокриноцитов и с 15 по 60 сутки для кортикотропных эндокриноцитов она снижалась. Введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (АМСК) на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением исследуемых морфометрических показателей аденогипофиза. Динамика восстановления морфометрических параметров аденогипофиза зависит от стадии формирования костного регенерата, на которой вводились АМСК. Оптимальным является введение АМСК на 10-е сутки после операции (стадия формирования клеточной бластемы).

Ключевые слова: аденогипофиз, гистоморфометрия, костный дефект, аллогенные мезенхимальные стволовые клетки.

Summary

Solov'yova I.V., Fedchenko S.N., Ladysh I.A. *Histomorphometric parameters of the structure of the adenohipophysis in rats after infliction of a defect in the tibia and intravenous injection of allogeneic mesenchymal stem cells at different stages of bone regenerate formation.*

In an experiment on 162 mature white male rats, it was found that the infliction of a defect in the tibia is accompanied by signs of increased morpho-functional activity of thyrotropic endocrinocytes of the pituitary gland from 7 to 30 days after surgery. Changes in the morpho-functional activity of corticotropic and acidophilic endocrinocytes are biphasic: by days 7 and 15 after surgery for acidophilic cells and by days 7 for corticotropic endocrinocytes, it increased, and by days 30 and 60 after surgery for acidophilic endocrinocytes and 15 to 60 days for corticotropic endocrinocytes, it decreased. The introduction of allogeneic mesenchymal stem cells (AMSC) at different stages of the formation of the tibial regenerate is accompanied by the restoration of the studied morphometric parameters of the adenohipophysis. The dynamics of the recovery of morphometric parameters of the adenohipophysis depends on the stage of formation of the bone regenerate, at which AMSK was introduced. The optimal is the introduction of AMSK on the 10th day after the operation (the stage of formation of the cell blastema).

Key words: adenohipophysis, histomorphometry, bone defect, bone grafting, mesenchymal stem cells.

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ
БИОХИМИИ**

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

И.И. Гаврилов, С.Л. Кучеренко, Е.А. Коробкова, Е.Б. Комарова
*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»*

Введение

Кальций необходим для достижения необходимого пика костной массы, а также для дальнейшего её поддержания в течение жизни. В подростковом возрасте оптимальное потребление кальция – около 1100 мг/сут. Пик костной массы достигается к 25–30 годам, после чего процесс метаболизма костной ткани стабилизируется, и это равновесие сохраняется до 45–50 лет у женщин и до 55–60 лет у мужчин. Недостаток кальция приводит к стимуляции резорбции костной ткани и повышает риск развития остеопороза [1]. Так же кальций занимает важное место в процессах электромеханического сопряжения, сокращения и расслабления миокарда и его энергетического метаболизма, участвует в синтезе компонентов свёртывания крови [2].

К основным кальцийрегулирующим гормонам относятся паратиреоидный гормон (ПТГ), витамины группы Д и тиреокальцитонин [3]. Действие ПТГ и витаминов группы Д направлено на увеличение концентрации кальция в крови, а противоположный процесс обеспечивается тиреокальцитонином и глюкагоном. Гуморальными регуляторами метаболизма кальция в организме являются также другие гормоны. К ним относятся соматотропный и адренокортикотропные гормоны, глюкокортикоиды, эстрогены и андрогены. Они опосредованно модулируют кальциевый обмен, воздействуя на основные кальцийрегулирующие гормоны [4].

Множество рекламных программ по телевидению и рекламных статей в периодической печати о применении отдельных кальцийсодержащих препаратов (кальций Д-никомед, кальцеин и др.) способствуют самолечению людей и бесконтрольному применению этих препаратов. Такой подход к применению препара-

тов кальция может усугубить кальциевый гомеостаз в организме. Нарушение кальциевого гомеостаза приводит с одной стороны к «вымыванию» солей кальция из костной ткани и развитию остеопороза, а с другой – к отложению солей кальция в тканях организма и развитию кальциноза [5].

Нарушение обмена кальция в организме может происходить в результате различных заболеваний, или как закономерный процесс, связанный со старением самого организма. Наиболее подверженными к нарушению кальциевого обмена являются женщины в постменопаузальном периоде. Учитывая, отчётливо проявившуюся, начиная со второй половины XX столетия, тенденцию к увеличению продолжительности жизни населения, поэтому большинство женщин одну треть своей жизни проводят в постменопаузальном периоде. Улучшение здоровья женщин в этом периоде жизни, путем коррекции кальциевого обмена, способствует сохранению их работоспособности и качества жизни, что является актуальной медицинской и социальной проблемой [6].

Обмен кальция и гормональная перестройка у женщин в климактерическом периоде

В жизни женщины, на фоне общих возрастных изменений в организме, преобладают процессы инволюции в репродуктивной системе, характеризующиеся прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции. В связи с особой напряжённостью системных изменений, обусловленных угасанием функции яичников, выделение климактерического периода и отдельных его фаз в жизненном цикле организма женщины, приобретает особое практическое значение [7].

В гормональном статусе происходят определённые изменения: увеличивается уровень гонадотропинов в крови, причём вначале повышается уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Признаком скорого наступления менопаузы является подъём содержания ФСГ выше 30 МЕ/л. Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сравнении с уровнем ФСГ повышается в меньшей степени. Так, содержание ФСГ возрастает в 14 раз, а ЛГ – в 3-4. При этом стимуляции синтеза эстрогенов в яичниках при этом не происходит, так как число рецепторов эстрогенов в клетках фолликулов снижается. Число фолликулов уменьшается, и они становятся резистентными к гонадотропной стимуляции. В этом периоде нерегулярные менструации ещё имеют место, но они

носят ановуляторный характер. Процесс фолликулогенеза нарушается, преобладает атрезия фолликулов и усиливается процесс апоптоза – запрограммированной гибели клеток, синтезирующих половые гормоны. После менопаузы продукция эстрогенов падает до ничтожных количеств (не превышает 50 пг/мл), в то время как в репродуктивном возрасте в течение менструального цикла оно колеблется от 300 до 1000 пг/мл. Эстрогены образуются за счёт ароматизации андрогенов надпочечников и андрогенов, образующихся в строме яичников. Процесс ароматизации андрогенов в эстрогены происходит в жировой ткани [8].

На фоне дефицита эстрогенов в организме женщины происходят изменения, объединяемые в так называемый климактерический синдром [9]. К поздним метаболическим нарушениям относится постменопаузальный остеопороз. Костная масса достигает максимума к 30 годам, после чего начинается медленная потеря костной массы – примерно на 0,1-1% в год. В первые 5 лет после менопаузы потеря костной массы ускоряется, и к 70 годам женщина теряет около 50% костной массы [10].

Роль менопаузальной гормональной терапии в профилактике остеопороза

Учитывая частое бессимптомное или малосимптомное течение процесса нарушения обмена кальция и развития остеопороза, даже при отсутствии клинических проявлений, а ориентируясь только на факторы риска развития данного процесса, гинеколог должен выделить таких пациентов в отдельную группу. Им необходимо назначить инструментальное и лабораторное обследование с целью решения вопроса о назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [11]. Минеральная плотность костной ткани определяется рентгенологическими исследованиями, двухэнергетической рентгеноденситометрии (DEXA), ультразвуковой денситометрией. Лабораторные методы позволяют оценить состояние костного метаболизма, нарушение обмена кальция, провести дифференциальную диагностику остеодистрофических процессов и контролировать эффективность лечения. Исследуют содержание в сыворотке крови кальция, фосфора, кальцитонина, определяют содержание кальция в моче, паратгормон, щелочную фосфатазу, половые гормоны и др [12].

При назначении МГТ обязательным является обследование пациента по следующей схеме [13, 14]:

Тщательное гинекологическое исследование – УЗИ вагинальным датчиком.

- Кольпоскопия и цитологическое исследование эпителия шейки матки.
- Маммография и/или УЗИ молочных желёз.
- УЗИ печени и жёлчного пузыря.
- Определение толерантности к глюкозе.
- Определение ЛПНП, ЛПВП, холестерина, триглицеридов, фибринолитической активности крови, антитромбина.

Женщинам в постменопаузальном периоде при наличии показаний, необходимо назначать МГТ в непрерывном режиме. При этом могут быть назначены монофазные эстроген-гестагенные препараты или синтетический препарат – Тиболон [15].

В период проведения МГТ женщина дважды в год должна обследоваться у гинеколога. При обследовании выполняется цитология, УЗИ органов малого таза, молочных желёз и исследования биохимических показателей крови [16].

Следует отметить, что МГТ является эффективным средством профилактики нарушения обмена кальция и развития остеопороза только в климактерическом периоде, который состоит из пременопаузального, менопаузального и постменопаузального периодов. Кроме этого следует учитывать, что существуют противопоказания к МГТ, обусловленные целым рядом заболеваний [17]:

Для эстрогенов:

- рак молочной железы в анамнезе;
- рак эндометрия в анамнезе;
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия;
- эстрогензависимые опухоли в анамнезе.

Для гестагенов: менингиома.

МГТ одобрена для профилактики постменопаузального остеопороза, облегчения вазомоторных симптомов и вульвовагинальной атрофии, ассоциированных с менопаузой [18]. Женщины, у которых не было гистерэктомии, нуждаются в МГТ, содержащей прогестагены для протекции эндометрия. МГТ рекомендована для профилактики остеопороза у женщин в возрасте до 60 лет с длительностью постменопаузы до 10 лет. Рекомендуется использовать наименьшие эффективные дозы МГТ: по мере увеличения возраста

женщины снижать дозу препарата и проводить ежегодную оценку соотношения польза/риск в каждом конкретном случае [14, 19]. В возрасте 50-60 лет, или в течение 10 лет после наступления менопаузы, преимущества МГТ с наибольшей вероятностью превосходят какой-либо риск, и МГТ может рассматриваться в качестве терапии первой линии. Не следует начинать МГТ в возрасте после 60 лет [20].

Пути коррекции обмена кальция

Одним из направлений в решении этой проблемы является профилактика переломов, которые происходят на фоне остеопороза, а значит на фоне потери костной массы. Уменьшение количества костного вещества в единице объёма, т.е. снижение плотности костной ткани непосредственно связано с нарушением обмена кальция в организме [21].

Для определения путей коррекции обмена кальция в организме прежде всего необходимо диагностировать степень данного процесса и определить факторы, от которых он зависит. Постановка диагноза основывается на клинической картине, лабораторных показателях и измерении минеральной плотности костной ткани (МПК). Остеопороз, как правило, диагностируется поздно, так как длительное время протекает бессимптомно и поэтому называется «безмолвной эпидемией». Процесс развивается медленно и длительное время жалобы носят общий характер: быстрая утомляемость, слабость, вялость, частые простуды с герпетическими высыпаниями, аллергии, апатия, ноющие боли в крестце, пояснице, в суставах, загрудинная боль. Может развиваться сутулость, шаркающая походка [22].

Критерии установления диагноза остеопороз: 1. Наличие патологических переломов: бедренной кости, тел позвонков, множественных переломов в анамнезе или выявленных при обследовании, независимо от результатов рентгеноденситометрии или расчета FRAX® (при условии исключения других заболеваний скелета). 2. Наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов (оценка FRAX®) независимо от показателя рентгеноденситометрии. 3. Снижение МПК, измеренной в ходе DEXA, на 2,5 и более стандартных отклонений по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4) у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [23].

Всем пациентам (женщины в постменопаузе и мужчины старше 50 лет) рекомендуется проводить физикальное обследование, включаю-

шее измерение роста, оценку формы грудной клетки и осанки, наличия складок кожи на задней поверхности спины для выявления клинических признаков компрессионных переломов тел позвонков [24].

Многие пациенты «мужественно» переносят этот период остеопороза, игнорируя консультации врачей. В большинстве случаев лечение остеопороза начинается после того, когда нарушение кальциевого обмена приводит к возникновению переломов. Наиболее часто у людей старших возрастных групп диагностируются переломы проксимального отдела бедренной кости, лучевой кости в типичном месте, позвонков грудо-поясничного отдела позвоночника [25]. Лечение переломов, возникших на фоне остеопороза и лечение непосредственно остеопороза представляет собой трудную задачу. Прежде всего это связано с тем, что в данных случаях врачи сталкиваются со значительным разрежением костной ткани, а нарушенная целостность кости не позволяет обеспечить адекватную механическую нагрузку на кость, которая является одним из важных моментов лечения остеопороза [26]

Не стоит обсуждений тот факт, что сохранение костной массы – задача более лёгкая, чем её восстановление. Из этого следует, что в проблеме остеопороза особую значимость имеет его профилактика [27].

Наши взгляды на проблему нарушения обмена кальция в организме и развитие остеопороза заключаются в том, что её необходимо решать в тесном сотрудничестве между гинекологами, травматологами-ортопедами, ревматологами, кардиологами, терапевтами, невропатологами, герантологами и врачами других специальностей. Так, если лечение инволюционного остеопороза является прерогативой герантологов и травматологов-ортопедов, то профилактика этого процесса несомненно находится в компетенции гинекологов и терапевтов.

Необходимо отметить, что важными факторами, определяющими нарушение обмена кальция и потерю костной массы являются дефицит эстрогенов у женщин, поздний менархе, длительная лактация женщин (более 12 месяцев), ранняя менопауза, недостаток кальция и белка в пище, недостаточная инсоляция и физическая, а также сексуальная активность, хрупкое телосложение, курение, злоупотребление алкоголем, приём лекарственных препаратов, влияющих на обменные процессы в костной ткани и некоторые заболевания [28].

Необходимо помнить о роли витамина Д, который важен для абсорбции кальция в кишечнике и для минерализации костной

ткани. Основным источником витамина Д в организме является его синтез в коже под действием ультрафиолетового облучения. Получение данного витамина из пищи в необходимом объеме затруднительно ввиду ограниченного числа продуктов, которые его содержат в значимом количестве [29].

Лечение дефицита витамина Д рекомендуется препаратом колекальциферола при установленном его дефиците и назначается курсом в лечебных дозах с последующим переводом на профилактическую терапию [30]. Активные метаболиты витамина Д (альфакальцитриол, кальцитриол) рекомендованы в группах пациентов с относительными или абсолютными показаниями для их назначения, а также могут быть рекомендованы у пожилых пациентов с высоким риском падений как монотерапия или в комбинации с антирезорбтивной терапией для улучшения МПК [31].

Пациентам рекомендуется достаточное потребление кальция с продуктами питания или прием препаратов кальция при его недостаточном содержании в пищевом рационе. Нормы потребления кальция для различных возрастных групп сведены в табл. 1. Для здорового населения нормы потребления кальция учитывают все источники: кальций с пищей и с добавками/препаратами кальция [23].

Таблица 1

Возрастные нормы потребления кальция

Возрастная группа	Норма потребления кальция (мг)
Дети до 3 лет	700
Дети 4-10 лет	1000
Дети 10-13 лет	1300
Подростки от 13 до 16 лет	1300
Лица старше 16 и до 50 лет	1000
Женщины в постменопаузе или лица старше 50 лет	1000-1200
Беременные и кормящие	1000-1300

Кальций, обладая слабым антирезорбтивным действием, потенцирует эффект основных препаратов для лечения остеопороза (бифосфонаты, деносумаб, терипаратид), предотвращает гипокальциемию и рекомендуется при любых терапевтических режимах и схемах. Достаточным суточным потреблением кальция с

продуктами питания считается присутствие в рационе не менее трех порций молочных продуктов в день. К одной порции можно отнести 30 г сыра, 100 г творога, 150 г йогурта, 200 мл молока [32].

Поскольку патогенетическая терапия даёт ощутимые результаты спустя 6 и более месяцев, целесообразно параллельно назначать симптоматическую терапию. К ней относятся: обезболивающие средства (нестероидные противовоспалительные средства, транквилизаторы, миорелаксанты), ЛФК. При этом особое внимание следует уделять диете и организации образа жизни.

Вывод

Таким образом, вышеизложенное указывает на то, что коррекция обмена кальция в организме является важным моментом в процессе ремоделирования костной ткани, а значит в профилактике и комплексном лечении остеопороза. Коррекцию обмена кальция у женщин необходимо начинать проводить в пременопаузальном периоде, до появления клинических симптомов.

Литература

1. Луценко А.С., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2017;20(2):69-75. [Lutsenko A.S., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Belaya Zh.E. The role and place of calcium and vitamin D preparations for the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy*. 2017;20(2):69-75 (In Russ.)] doi.org/10.14341/osteo2017269-75.
2. Майлян Д.Э., Коломиец В.В. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(9):78-85. [Mailyan D.E., Kolomiets V.V. The role of calcium dysmetabolism in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Russian journal of cardiology*. 2019;24(9):78-85. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-78-85>
3. Дрыгина Л.Б. Трофимова И.В., Саблин О.А., Никифорова И.Д. Современные методы диагностики, профилактики и лечения остеопороза. Методическое пособие. СПб: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2011. 86с. [Drygina L.B. Trofimova I.V., Sablin O.A., Nikiforova I.D. Modern methods of diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. Toolkit. St. Petersburg: VTSERM im. A.M. Nikiforov EMERCOM of Russia, 2011. 86p (In Russ.)] ISBN 978-5-9056-87-13-6.
4. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017;2:38-46. [Akhpolova V.O., Brin V.B. Calcium metabolism and its hormonal regulation. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2017;2:38-46. (In Russ.)].

5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К. и др. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия. РМЖ. 2016;15:1009–1017. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tomilova I.K. et al. Calcium and collagen biosynthesis: a systematic analysis of the molecular mechanisms of action. RMJ. 2016;15:1009–1017. (In Russ.)].
6. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Профилактика преждевременного старения у женщин. – Методические рекомендации. Москва, 2018. 52с. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V. et al. Prevention of premature aging in women. Guidelines. Moscow, 2018. 52p. (In Russ.)]
7. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков Раен, Мсхала Г.Ж., Саблин К.С., Дымова А.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. Проблемы репродукции. 2016;22(4):28-36. [Kalinchenko S.Iu., Zhilenko M.I., Gusakova D.A., Tjuzikov I.A., Mskhalaia G.Zh., Sablin K.S., Dymova A.V. Vitamin D and reproductive health of women. Russian Journal of Human Reproduction. 2016;22(4):28-36. (In Russ.)] doi.org/10.17116/repro201622428-36
8. Юренева С.В., Ильина Л.М. Практическое руководство для врачей по ведению женщин в переходном периоде и в постменопаузе (по материалам обновленных российских и международных рекомендаций). Москва, 2017. 99 с. [Yureneva S.V., Ilyina L.M. A practical guide for physicians on the management of women in the transition period and postmenopause (based on updated Russian and international recommendations). Moscow, 2017. 99 p. (In Russ.)].
9. Яковец С.М., Лызикова Ю.А. Медико-биологические аспекты климактерия. Проблемы здоровья и экологии. 2013;35(1):51-57. [Yakovets S.M., Lyzikova Yu.A. Medico-biological aspects of menopause. Problems of health and ecology. 2013;35(1):51-57 (In Russ.)].
10. Доброхотова Ю.Э., Дугиева М.З. Постменопаузальный остеопороз: препараты кальция в современной стратегии профилактики и лечения. РМЖ. 2017;15:1135-113. [Dobrokhотова Yu.E., Dugieva M.Z. Postmenopausal osteoporosis: calcium preparations in a modern strategy for prevention and treatment. RMJ. 2017;15:1135-113. (In Russ.)]
11. Baber RJ, Panay N., Fenton A. et al. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
12. Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза. Международный эндокринологический журнал. 2014;7(63):75-84. [Klimova Zh.A., Zaft A.A., Zaft V.B. Modern laboratory diagnostics of osteoporosis. International Journal of Endocrinology. 2014;7(63):75-84 (In Russ.)].
13. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2017;25(2):105-108. [Prilepskaya V.N. Menopausal syndrome: innovations in menopausal therapy. RMJ. Mother and

child.2017;25(2):105-108. (In Russ.)).

14. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313-315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.

15. Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Манухина Е.И., Казенашев В.В. Для кого Тиболон? *Лечащий врач*. 2016;9. [Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Manukhina E.I., Kazenashev V.V. Who is Tibolone for? *Lechashhi vrach*. 2016;9. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436558?ysclid=ld4af1flwof171178581>

16. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста». Под ред. В.П. Сметнин, Москва, 2015. 40с. [Clinical guidelines (treatment protocol) «Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women of mature age» ed. V.P. Smetnin, Moscow, 2015. 40p. (In Russ.)] Режим доступа: <http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser.pdf>

17. Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.Н. и др. Профилактика преждевременного старения у женщин. Методические рекомендации. Москва, 2018. 52с. [Tkacheva O.N., Dobroxotova Yu.E., Dudinskaya E.N. i dr. Prevention of premature aging in women. Guidelines. Moscow, 2018. 52s. (In Russ.)].

18. Генитоуринарный менопаузальный синдром – междисциплинарная проблема. *Гинекология*. 2018; 20 (5): 9–14. [Genitourinary menopausal syndrome is an interdisciplinary problem. *Gynecology*. 2018; 20 (5): 9–14. (In Russ.)] doi: 10.26442/2079-5696_2018.5.9-14

19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321

20. Ettinger B., Ensrud K., Wallace R. et al Effects of ultralow- dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2014;104(3):443-451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.

21. Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. и др. Роль кальция и витамина D3 в восстановлении целостности костей после переломов. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):55–60. [Luneva S.N., Matveeva E.L., Gasanova A.G. i dr. The role of calcium and vitamin D3 in the restoration of bone integrity after fractures. *Doktor. Ru*. 2019;2(157):55–60. (In Russ.)] doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60.

22. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Веткова Е.С., Муравьев Ю.В. Подходы к терапии остеопороза с учетом эффективности и безопасности. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Остеопороз – эпидемия 21 века». 2016;27:38-47. [Dy`dy`kina I.S., Kovalenko P.S., Vetkova E.S., Murav`ev Yu.V. Approaches to the treatment of osteoporosis, taking into account

the effectiveness and safety. effective pharmacotherapy. *Endocrinology. Special issue «Osteoporosis - an epidemic of the 21st century»*. 2016;27:38-47. (In Russ.).

23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy*. 2021;24(2):4-47 (In Russ.)] doi.org/10.14341/osteol2930.

24. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.

25. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации, 2018. 94с. [Pathological fractures complicating osteoporosis. clinical guidelines 2018. 94p. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://www.cito-priorov.ru/cito/files.pdfysclid=ld9wgtk37u217460712>

26. H. Liu, T. Luo, J. Tan et al. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. *Curr Pharm Des*. 2017;23(41):6272-6278.

27. Жугрова Е.С., Самигуллина Р.Р., Смакотина А.И., Чакиева Д.С. Остеопороз: взгляд ревматолога. РМЖ. 2018;4(1):20-24. [Zhugrova E.S., Samigullina R.R., Smakotina A.I., Chakieva D.S. Osteoporosis: a rheumatologist's view. *RMJ*. 2018;4(1):20-24 (In Russ.)].

28. Кузнецова И.В. Сохранение костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе: роль гормональной терапии. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Остеопороз – эпидемия 21 века». 2016;27:30-37. [Kuznecova I.V. Preservation of bone tissue in peri- and postmenopausal women: the role of hormone therapy. effective pharmacotherapy. *Endocrinology. Special issue «Osteoporosis - an epidemic of the 21st century»*. 2016;27:30-37 (In Russ.)].

29. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P et all. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151-1154. doi:10.1007/s00198-010-1285-3.

30. Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(14):8-14.

31. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and preven-

tion of vitamin D deficiency in adults. Problems of Endocrinology. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662460-84.

32. Web-Ion [Internet]. Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации. Режим доступа: http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx.

Резюме

Гаврилов И.И., Кучеренко С. Л., Коробкова Е.А., Комарова Е.Б. *Нарушение обмена кальция в развитии остеопороза и его коррекция у женщин в постменопаузе.*

Кальций необходим для достижения необходимого пика костной массы, а также для дальнейшего её поддержания в течение жизни. Недостаток кальция приводит к стимуляции резорбции костной ткани и повышает риск развития остеопороза. К кальцийрегулирующим гормонам относятся паратиреоидный гормон, витамины группы Д и тиреокальцитонин, соматотропный и адrenокортикотропные гормоны, глюкокортикоиды, эстрогены и андрогены. Наиболее подверженными к нарушению кальциевого обмена являются женщины в постменопаузальном периоде, что в большинстве случаев приводит к развитию остеопороза с низкоэнергитическими переломами. Поэтому, улучшение здоровья женщин в этом периоде жизни, путем коррекции кальциевого обмена и профилактика развития остеопороза, способствует сохранению их работоспособности и качества жизни, что является актуальной медицинской и социальной проблемой.

Ключевые слова: обмен кальция, витамин Д, остеопороз, эстрогены

Summary

Gavrilov I.I., Kucherenko S.L., Korobkova E.A., Komarova E.B. *Calcium metabolism disorders in the development of osteoporosis and its correction in postmenopausal women.*

Calcium is needed to achieve the required peak bone mass, as well as to further maintain it throughout life. Calcium deficiency leads to stimulation of bone resorption and increases the risk of osteoporosis. Calcium-regulating hormones include parathyroid hormone, vitamin D and thyrocalcitonin, somatotropic and adrenocorticotrophic hormones, glucocorticoids, estrogens, and androgens. Women in the postmenopausal period are most susceptible to calcium metabolism disorders, which in most cases leads to the development of osteoporosis with low-energy fractures. Therefore, improving the health of women in this period of life, by correcting calcium metabolism and preventing the development of osteoporosis, contributes to the preservation of their working capacity and quality of life, which is an important medical and social problem.

Key words: calcium metabolism, vitamin D, osteoporosis, estrogens,

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНОВОГО ЗВЕНА И СОСТОЯНИЕ ТИОЛДИСУЛЬФИДНОГО РАВНОВЕСИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

В.В. Демидов, Ю.В. Сидоренко

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

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) является главным фактором риска болезней системы кровообращения и заслуживает первостепенного внимания не только с медико-социальной точки зрения, но и из-за реальных возможностей воздействия на нее [2]. Кроме этого, 3-й лидирующей причиной смерти в мире является хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ), что составляет 4.8% всех причин смерти взрослого населения [10]. Высокая распространенность ГХ и ХОБЛ среди населения разных стран привела к тому, что в последнее десятилетие по результатам эпидемиологических исследований отмечен рост числа сочетаний бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии. Ряд авторов отмечает синдром взаимного отягощения течения данных заболеваний, что приводит к более ранней инвалидизации больных [3,6,9]. Следует подчеркнуть, что наиболее часто симптомы хронической бронхолегочной патологии и ее осложнения определяют общую клиническую картину, оставляя в «тени» формирования ГБ. Поэтому данная категория больных нуждается в комплексном, углубленном обследовании для своевременного выявления ГБ [4,7]. Психозмоциональные воздействия входят в число ведущих факторов риска ГБ, среди которых выделяют неблагоприятные жизненные и часто повторяющиеся стрессовые ситуации, в том числе и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [1].

Известно, что гипоксия является одной из причин нарушения метаболизма тиолов и активации оксидативного стресса, являюще-

гося патогенетической цепью между ХОБЛ и ГБ наряду с дисфункцией васкулярного эндотелия и системным воспалением [5,8].

Этиологические и патогенетические механизмы ГБ и ХОБЛ во многом сходны, поэтому при ассоциации этих заболеваний возможно взаимное потенциальное негативное влияние, что затрудняет течение каждого из них и обуславливает важность поиска новых аспектов патофизиологической сопряженности нарушений кардиоваскулярной системы и бронхолегочных изменений [8].

Цель работы - изучить особенности ферментативной активности глутатионового звена и состояние тиолдисульфидного равновесия у больных ГБ, сочетанной с ХОБЛ на фоне ПТСП.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 147 больных ГБ, которые проходили лечение на клиникских базах кафедры пропедевтики внутренней медицины (125 мужчин - 85%; 22 женщины - 15%), средний возраст которых составлял $52,7 \pm 3,17$ лет. У 110 пациентов ГБ протекала в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСП (1-я группа), а у 37 носила изолированный характер (2-я группа).

При постановке диагноза ГБ руководствовались рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов (2015); ХОБЛ - Международной программой «Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD), 2011,2014»; ПТСП - МКБ 10 (F43.1). Комплексное обследование всех пациентов осуществлялось при первичном поступлении, больные 1-й группы обследовались в динамике стационарного лечения и в периоде медицинской реабилитации. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании.

Состояние тиол-дисульфидной системы изучалось по содержанию окисленного (ОГ) и восстановленного глутатиона (ВГ) и активности ферментов - глутатион-S-трансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли на персональном компьютере (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007 (Microsoft Exel) и Statistica 6.0). Для проверки статистических гипотез применяли параметрические и непараметрические методы, используемые в медико-биологических исследованиях.

Полученные результаты и их обсуждение

Результаты изучения активности ферментов глутатионового звена тиолдисульфидной системы приведены в таблице 1.

Энзиматическая активность глутатионового звена тиолдисульфидной системы у больных разных групп, М±m

Показатели	Первая группа (n=110)	Вторая группа (n=37)	P
ГТ мкмоль/(мин*г белка)	1,37±0,11	2,61±0,19	<0,05
ГР мкмоль/(мин*г белка)	0,89±0,08	2,63±0,25	<0,01
ГПО мкмоль/(мин*г белка)	4,23±0,35	9,51±0,93	<0,05

Примечание: в столбце P – достоверность различий между показателями исследованных групп.

Энзиматическая активность ГТ в группе больных с ГБ была максимальной, составляя $2,61 \pm 0,19$ мкмоль/(мин*г белка), при этом была достоверно выше, чем аналогичный показатель пациентов с коморбидностью. Разница составила 1,86 раза ($1,37 \pm 0,11$ мкмоль/(мин*г белка); $p < 0,05$). Активность ГР также проявилась на максимальном уровне у больных с изолированной ГБ по сравнению с респондентами 1-й группы, составляя $2,63 \pm 0,25$ мкмоль/(мин*г белка). При коморбидном состоянии активность ГР составляла $0,89 \pm 0,08$ мкмоль/(мин*г белка), т.е. меньше аналогичного показателя у пациентов второй группы в 3 раза ($p < 0,01$).

Активность ГПО при ГБ составляла $9,51 \pm 0,93$ мкмоль/(мин*г белка). При сочетанном течении ГБ и ХОБЛ на фоне ПТСР значение энзима ГПО демонстрировало низшую активность на уровне $4,23 \pm 0,35$ мкмоль/(мин*г белка), что статистически значимо ниже аналогичного показателя второй группы больных в 2,2 раза ($p < 0,05$).

Изменения тиолдисульфидного баланса в соответствующих группах приведены в таблице 2. ВГ, как маркер функциональной активности тиол-дисульфидной системы до восстановления израсходованных ресурсов на фоне активации свободно-радикального повреждения клеток, демонстрировал наивысшие значения при изолированной ГБ, составляя $8,87 \pm 0,63$ мкмоль/(мин*г белка). При сочетании ГБ и ХОБЛ на фоне ПТСР мы наблюдали значительно низкий уровень ВГ - $4,71 \pm 0,37$ мкмоль/(мин*г белка), что статистически значимо ниже уровня во второй группе в 1,88 раза ($p < 0,05$).

ОГ, как признак функциональной декомпенсации антиоксидантной активности тиол-дисульфидной системы, напротив, был максимальным в первой группе пациентов - $1,97 \pm 0,17$ мкмоль/(мин*г

белка), превышая аналогичный показатель второй группы в 1,76 раза ($p<0,05$). ОГ определялся на уровне $1,12\pm 0,09$ мкмоль/(мин*г белка) при изолированной ГБ. Соотношение восстановленных/окисленных форм глутатиона полностью отражает вышеупомянутую динамику данных показателей в группах, демонстрируя наибольший потенциал тиол-дисульфидной системы при ГБ – $7,85\pm 0,73$ у.е., и значительно более низкие значения при коморбидности – $2,39\pm 0,19$ у.е., причем кратность разницы между группами составила 3,28 раза и была статистически значимой ($p<0,05$).

Таблица 2

Показатели тиол-дисульфидного баланса у обследованных лиц в зависимости от группы, $M\pm m$

Показатели	Первая группа (n=110)	Вторая группа (n=37)	P
ВГ мкмоль/(мин*г белка)	$4,71\pm 0,37$	$8,87\pm 0,63$	$<0,05$
ОГ мкмоль/(мин*г белка)	$1,97\pm 0,17$	$1,13\pm 0,41$	$<0,05$
ВГ/ОГ	$2,39\pm 0,19$	$7,85\pm 0,73$	$<0,05$
SH-группы мкмоль/(мин*г белка)	$37,11\pm 1,43$	$75,23\pm 5,37$	$<0,05$

Значение SH -групп установлено на уровне $37,11\pm 1,43$ мкмоль/(мин*г белка) при коморбидности, что в 2 раза ниже чем во первой группе при изолированном течении ГБ ($75,23\pm 5,37$ мкмоль/(мин*г белка)) ($p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что при сочетании ГБ и обструктивных вентиляционных нарушений у больных с ПТСР наблюдаются выраженные изменения со стороны активности ферментов, обеспечивающие инактивацию активных форм кислорода и снижение индукции свободных радикалов по глутатион-зависимому пути. Регистрировалось снижение активности ГП в 1-й группе (коморбидные пациенты) по сравнению с аналогичным показателем во 2-й в 1,86 раза ($p<0,05$), ГР - почти в 3 раза ($p<0,05$) и ГТ в 2,2 раза ($p<0,05$). Это свидетельствует о пониженной активности антиоксидантной ферментативной активности в патогенезе данной коморбидности и может являться одним из ключевых потенциальных патогенетических путей прогрессирования заболевания и нарушениях систем регуляции гомеостаза организма этих больных.

Указанный негативный факт наличия неблагоприятного прооксидантного фона за счет низкого окислительно-восстановительного

потенциала тиол-дисульфидной пары вследствие нарушения ферментной активности глутатион-зависимых энзимов сопровождался закономерным глутатионовым дисбалансом звена тиол-дисульфидной системы, характеризовавшийся достоверно резким падением уровня ВГ в 1,88 раза ($p < 0,05$) по сравнению с больными с изолированной ГБ, при параллельной элевации его окисленной дисульфидной изоформы (ОГ) в 1,76 ($p < 0,05$), что приводит к статистически значимому уменьшению их соотношения ВГ/ОГ в 3,28 раза ($p < 0,05$) и снижению уровня общих восстановленных (SH)-групп тиолов в 2 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарушении процессов глутатионирования со смещением редокс-статуса клеток в сторону ОГ (снижение показателя ВГ/ОГ), когда восстановленная форма трипептида не способна высвобождаться из связи с протеинами, формируя пул свободного ВГ, необходимого для адекватного функционирования энзимов антиоксидантной защиты организма пациентов. Депривация глутатионовой системы в условиях коморбидного заболевания приводит к формированию митохондриальной дисфункции. Очевидно, дефицит восстановленного глутатиона в митохондриях приводит к усилению образования активных форм кислорода и азота, что необходимо исследовать в дальнейшем.

Выводы

1. При ГБ в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСТР у больных отмечается рост показателей системного воспаления (СРБ), снижение активности глутатион-зависимых ферментов (ГП, ГР и ГТ), сопровождающееся закономерным глутатионовым дисбалансом: резкое падение уровня ВГ при параллельной элевации ОГ, что приводит к значимому уменьшению ВГ/ОГ и снижению общих восстановленных (SH)-групп тиолов.

2. В дальнейшем необходимо продолжить исследование метаболических процессов при коморбидности, в том числе системы оксида азота, учитывая что дефицит ВГ в митохондриях приводит к усилению образования активных форм кислорода и азота.

Литература

1. Глазырина Т.М. Роль стресса и постстрессовых расстройств в развитии артериальной гипертензии. Молодой ученый. 2016; 26: 204-7. [Glazyrina T.M. The role of stress and post-stress disorders in the development of arterial hypertension. Young scientist. 2016; 26:204-7. (In Russ.)]
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 26(1): 1-10.

гический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.)] doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

3. 58Busch R., Hobbs B. D., Zhou J. Genetic Association and Risk Scores in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Meta-analysis of 16,707 Subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017; 57 (1):35-46. doi : 10.1165/rcmb.2016-0331OC.

4. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A., et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198:51-57.

5. Marushchak M, Maksiv K, Krynytska I, Stechyshyn I. Glutathione anti-oxidant system of lymphocytes in the blood of patients in a setting of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol Merkur Lekarski.* 2019;47(281):177-182. PMID: 31812971.

6. 62 Celli B. R., Navaie M., Xu Z. et al. Medication management patterns among Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease who initiate nebulized arformoterol treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol. 14. P. 1019-1031. doi : 10.2147/COPD.S199251.

7. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci.* 2019;133 (7):885-904. doi: 10.1042/CS20180316.

8. Singh S., Verma S.K., Kumar S., Ahmad M.K., Nischal A., Singh S.K., Dixit R.K.. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scand J Immunol.* 2017;85(2):130-137. doi: 10.1111/sji.12498.

9. 61Smith M. C., Wrobel J. P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014;9:871-888. doi: 10.2147/COPD.S49621.

10. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. <http://www.who.int/evidence>.

Резюме

Демидов В.В., Сидоренко Ю.В. Ферментативная активность глутатионного звена и состояние тиолдисульфидного равновесия у больных гипертонической болезнью, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства.

Полученные результаты дополнительного биохимического обследования свидетельствуют, что при сочетании ГБ и обструктивных вентиляционных нарушений у больных с ПТСР наблюдаются выраженные изменения со стороны активности ферментов, обеспечивающих инактивацию активных форм кислорода и снижение индукции свободных радикалов по глутатион-зависимому пути. Регистрируется снижение активности ГП в 1-й группе по сравнению с аналогичным показателем во 2-й в 1,86 раза ($p < 0,05$), ГР - почти в 3 раза ($p < 0,05$) и ГТ в 2,2 раза

($p < 0,05$). Указанный факт наличия неблагоприятного прооксидантного фона за счет низкого окислительно-восстановительного потенциала тиол-дисульфидной пары вследствие нарушения ферментной активности глутатион-зависимых энзимов сопровождается закономерным глутатионовым дисбалансом звена тиол-дисульфидной системы, характеризующимся достоверно резким падением уровня ВГ в 1,88 раза ($p < 0,05$) по сравнению с больными с изолированной ГБ, при параллельной элевации его окисленной дисульфидной изоформы (ОГ) в 1,76 ($p < 0,05$), что приводит к статистически значимому уменьшению их соотношения ВГ/ОГ в 3,28 раза ($p < 0,05$) и снижению уровня общих восстановленных (SH)-групп тиолов в 2 раза ($p < 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарушении процессов глутатионирования со смещением редокс-статуса клеток в сторону ОГ (снижение показателя ВГ/ОГ), когда восстановленная форма трипептида не способна высвободиться из связи с протеинами, формируя пул свободного ВГ, необходимого для адекватного функционирования энзимов антиоксидантной защиты организма пациентов.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, посттравматическое стрессовое расстройство, ферменты глутатионового звена, тиолдисульфидное равновесие.

Summary

Demidov V.V., Sidorenko Yu.V. Enzymatic activity of the glutathione unit and the state of thiol-disulfide equilibrium in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease against the background of post-traumatic stress disorder.

Pronounced changes in the activity of enzymes that ensure the inactivation of reactive oxygen species and a decrease in the induction of free radicals along the glutathione-dependent pathway are observed in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease against the background of post-traumatic stress disorder. A decrease in GP activity in group 1 was recorded compared to the same indicator in group 2 by 1.86 times ($p < 0.05$), GR by almost 3 times ($p < 0.05$) and HT by 2.2 times ($p < 0.05$). The indicated fact of the presence of an unfavorable pro-oxidant background due to the low redox potential of the thiol-disulfide pair due to a violation of the enzymatic activity of glutathione-dependent enzymes is accompanied by a natural glutathione imbalance of the thiol-disulfide system unit, characterized by a significantly sharp drop in the level of VG by 1.88 times ($p < 0.05$) compared to patients with isolated hypertension, with a parallel elevation of its oxidized disulfide isoform (OG) by 1.76 ($p < 0.05$), which leads to a statistically significant decrease in their AG/OG ratio by 3.28 times ($p < 0.05$) and a 2-fold decrease in the level of total reduced (SH) groups of thiols ($p < 0.05$).

Thus, the data obtained indicate a disruption of glutathionation processes with a shift in the redox status of cells towards OG (decrease in the GH/OG ratio).

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, post-traumatic stress disorder, glutathione enzymes, thiol-disulfide balance.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ
РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

М.Ю.Перфильева, В.В. Симрок
*ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»
ФГБОУ ВО РосГМУ МЗ РФ*

Введение

Хроническая патология печени и желчевыводящих путей в современных условиях достаточно широко распространена среди населения, особенно в регионах с экологически неблагоприятной ситуацией, что свидетельствует об актуальности проблемы изучения патогенетических особенностей и разработки рациональных подходов в лечении и медицинской реабилитации больных хронической патологией гепатобилиарной системы (ГБС) [1]. Хронический токсический гепатит (ХТГ) в настоящее время не редко встречается среди жителей экологически неблагоприятных регионов с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками, что связано с негативным влиянием на печень химически вредных веществ, которые содержатся в окружающей среде и попадают в организм с воздухом и продуктами питания [2]. Необходимо также подчеркнуть значимую роль в возникновении токсических поражений печени лекарственных препаратов при их длительном введении в организм, особенно нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, сульфаниламидов, анаболиков и других [3,4,5]. ХПП часто сочетается с хронической персистирующей вирусной инфекцией, которая обладает иммуносупрессивным действием на организм [6]. Вирусом простого герпеса (ВПГ) инфицировано более 90% общей популяции населения земного шара, причем у 10–20% из них имеются клинические проявления болезни. Рецидивирующими формами герпеса страдают от 10 до 20% населения, а ежегодный прирост равен 15–17%. Следует также отметить значительную распространенность среди населения развитых стран герпетической инфекции (ГИ), что приобрело уже характер не только медицинской, а также

и социальной проблемы. [7]. Клинический опыт позволяет считать, что для сегодняшнего времени достаточно характерно сочетание ХПП и рецидивирующей герпетической инфекции (РГИ), особенно у людей молодого, наиболее трудоспособного возраста старше 19-52 лет, которые проживают в экологически неблагоприятном регионе и часто контактируют на производстве и в быту с химически вредными веществами и (или) часто принимают лекарственные средства, которые по своей структуре являются ксенобиотиками [8].

В патогенезе хронических заболеваний ГБС, в том числе ХПП и РГИ значительная роль принадлежит метаболическим нарушениям [9].

Цель работы: изучить метаболические нарушения у больных хронической патологией печени на фоне рецидивирующей герпетической инфекции.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 69 больных ХПП (38 мужчин и 31 женщина) в стадии обострения, в возрасте от 19 до 54 лет, находившихся на лечении в терапевтическом отделении 4-й городской клинической больницы г.Луганска. У всех больных клиническая картина заболевания в стадию обострения была типичной. Контрольную группу составили практически здоровые лица 30 человек. В стадии ремиссии были 32 пациента. В сыворотке крови определяли: содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида, активность каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД). В эритроцитах определяли активность КТ и СОД [10,11]. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010.

Полученные результаты и их обсуждения

У больных ХПП в периоде клинической манифестации заболевания регистрировали активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (таблица 1).

В биохимическом плане повышение содержания в крови закономерно сопровождается также активацией процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты, а также накоплением вследствие этого в сыворотке продуктов ПОЛ (МДА и ДК). Выраженное изменение обменных процессов у больных ХПП протекало с изменением перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), что находилось в зависимости от активности воспалительных и патологических изменений в печени, а также тяжести течения

заболевания. Состояние ПОЛ характеризовалось достоверным повышением содержания МДА в сыворотке крови и эритроцитах.

Таблица 1

Метаболические нарушения у больных с хроническими поражениями печени на фоне рецидивирующей герпетической инфекции

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Стадия обострения (n=69)	Стадия ремиссии (n=32)
ДК, мкмоль/л	4,6±0,25	7,0±0,33***	5,3±0,27*
МДА, мкмоль/л	1,7±0,15	3,5±0,2***	2,3±0,11**
КТ сыворотки, мкат/ч•л	18,5±1,3	46,3±2,3***	27,2±1,4***
СОД сыворотки, МЕ/мг гемоглобина	2,5±0,16	4,5±0,23***	2,9±0,15
КТ эритроцитов, мкат/ч•л	35,2±2,5	26,6±1,3**	31,0±1,6
СОД эритроцитов, МЕ/мг гемоглобина	8,3±0,4	6,6±0,3**	7,5±0,38

Примечание. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

Продукты ПОЛ из очага воспаления поступали в кровь, что приводило к увеличению их концентрации в остром периоде болезни. Так, у больных ХПП в стадии обострения имело место накопление в крови промежуточных – ДК и конечного – МДА продуктов ПОЛ. Содержание ДК превышало показатель у лиц контрольной группы на 52 %, МДА – на 105 %. В периоде ремиссии уровни ДК и МДА в сыворотке крови снижались, однако полной их нормализации не наступало. На момент выписки из стационара содержание ДК превышал показатель контрольной группы в 1,15 раза, а уровень МДА – в 1,35 раза.

Сохранение активности процессов ПОЛ на высоком уровне может свидетельствовать о незавершённости патологического процесса в печени, что являлось показанием для использования при ХПП препаратов с антиокислительной активностью [12]. Активация ПОЛ при ХПП сочеталась с увеличением в сыворотке крови больных ферментативной активности ключевых ферментов системы антиокислительной защиты (АОЗ) – КТ и СОД. Как следует из приведенных материалов, активность СОД сыворотки крови в стадии обострения при ХПП превышала показатель у лиц контр-

альной группы в 1,8 раза, сывороточной КТ – в 2,5 раза. Увеличение активности указанных ферментов, по-видимому, происходило вследствие их поступления из разрушенных клеток очага воспаления, а также, возможно, в связи с диапедезом через цитоплазматические мембраны, дестабилизированные процессами ПОЛ. Последнее обстоятельство может служить косвенным доказательством недостаточности внутриклеточной системы АОЗ.

Под влиянием патологических факторов происходит повышенное образование продуктов окисления в печени, что вызывает повреждение биомолекул и снижение рН тканей, а также стимулирует продукцию активных форм кислорода и активного железа, которые в свою очередь вызывают повреждение клеточных структур в очаге воспаления. Следует отметить, что изменение параметров прооксидантно-антиоксидантной системы в печени относится к патогенетическим механизмам хронической патологии печени. Показатели ПОЛ и АОЗ у больных ХПП и РГИ позволяют достоверно судить об активности патологического процесса в печени, степени выраженности синдрома цитолиза и прогнозировать особенности течения заболевания.

Результаты проведенных биохимических исследований у больных ХПП с РГИ, характеризующие состояние пигментного, белкового, липидного, ферментного обменов, состояние ПОЛ и АОЗ, достоверно отражают функциональное состояние печени. Выявленные изменения биохимических показателей указывают на различную степень выраженности синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночноклеточной недостаточности, состояние ПОЛ и АОЗ у больных. Совокупность проведенных исследований наиболее достоверно отражает степень активности воспалительного процесса в печени, выраженность функциональных нарушений и тяжесть течения заболевания.

Изучая активность КТ и СОД в эритроцитах больных ХПП было установлено, что активность КТ в стадии обострения заболевания была в 1,3 раза, а СОД – в 1,25 раза ниже значений контрольной группы. В период ремиссии активность КТ и СОД в эритроцитах снижалась, однако полной ее нормализации не происходило.

Выводы

Таким образом, у больных с хроническими поражениями печени на фоне рецидивирующей герпетической инфекции имела

место активация ПОЛ, сопровождавшаяся накоплением в крови ДК и МДА, а также повышение ферментативной активности сывороточной СОД и КТ.

У обследованных больных, особенно во время ее обострения, происходит более значительная стимуляция свободнорадикального окисления липидов, что более существенно увеличивает содержание в крови метаболитов перекисного окисления липидов – ДК и МДА. Это коррелирует с выраженностью синдрома метаболической интоксикации. В целом, у больных, показатели ПОЛ отличались достоверно от показателей нормы. В норме равновесие процессов пероксидации липидов в организме поддерживается благодаря системе АОЗ, к которому относится ряд ферментов – каталаза, которая предотвращает аккумуляцию перекиси водорода, образующейся при аэробном окислении, и СОД, что катализирует процесс дисмутации супероксидных радикалов. Нарушение этого равновесия лежит в основе развития ХПП. В дальнейших работах хотелось бы рассмотреть включение в комплексную терапию пациентов с ХПП и РГИ препаратов антиоксидантного действия.

Литература

1. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения. *Фарматека*. 2018; 3:68–74. Seliverstov P.V., Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Nonalcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a new look at old relationships. *Pharmateca*. 2018; 3:68–74. (In Russ.)
2. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Арипхо-джаева Г.З., и др. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации. *Вестник экстренной медицины*. 2020; 13(6):95–102. Akalaev R.N., Stopnitsky A.A., Aripkoddjaeva G.Z., et al. Toxic liver damage in acute poisoning and endogenous intoxication. *Shoshilinch tibbiyot axborotnomasi*. 2020; 13(6): 95–102. (In Russ.)
3. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2):29–54. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 174(2):29–54. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
4. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Салиев К.Г., и др. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(6):579–91. Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Saliev K.G., et al. Drugs-induced liver injury associated with non-steroidal antiinflammatory drugs:

a case report and clinical insights. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):579–91. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-060.

5. Коренская Е.Г., Парамонова О.В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 78–83. Korenskaya E.G., Paramonova O.V. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 78–83. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.190355

6. Шелихова Е.О., Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Лекарственно-индуцированное поражение печени: новые возможности диагностики. *Крымский терапевтический журнал*. 2020;2:63-68. Shelikhova E.O., Klaritskaya I.L., Maksimova E.V. Drug-induced liver damage: new diagnostic possibilities. *Crimean Therapeutic Journal*. 2020;2:63-68. (In Russ.)

7. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст- герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2018; 22(2): 226-234. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed herpesvirus infections: association with clinical immunodeficiency syndromes. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2018; 22(2): 226-234. (In Russ.) doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226- 12

8. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е. и соавт. Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению: [пособие]. М.: Прима Принт, 2018. 36 с.: ил. Gubergrits N.B., NV Belyaeva, AE Klochkov, et al. *Druginduced liver disease: from pathogenesis to treatment: manual*. М.: Prima Print, 2018. p. 36. (In Russ.)

9. Шеенкова М.В., Рушкевич О.П., Яцына И.В. Особенности метаболической патологии печени в условиях воздействия промышленных аэрозолей. *Гигиена и санитария*. 2021;100(9):943–946. Sheenkova M.V., Rushkevich O.P., Yatsyna I.V. Features of metabolic pathology of the liver under the influence of industrial aerosols. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100 (9): 943-946. (In Russ.) doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-943-946

10. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление мембран и природные антиоксиданты. *Успехи химии*. 1989;54(9): 1540- 1557. Burlakova E.B., Khrapova N.G. Peroxidation of membranes and natural antioxidants. *Advances in chemistry*. 1989;54(9): 1540- 1557. (In Russ.)

11. Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК. *Вопросы медицинской химии*. 1987; 33(1):118 – 123. Gavrilo B.V., Gavrilo A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for the determination of POL products in blood serum by the TBK test. *Questions of medical chemistry*. 1987; 33(1):118 – 123. (In Russ.)

12. Свистунов А. А., Осадчук М. А., Киреева Н. В.,Осадчук М. М. Опти-

мизация терапии заболеваний печени, не ассоциированных с вирусной инфекцией. *Терапевтический архив*. 2018; 90(2): –94–99. Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., et al. Optimization of therapy for liver diseases not associated with viral infection. *Therapeutic archive*. 2018; 90(2): 94–99. (In Russ.) doi: 10.26442 / terarkh2018902105–111.

Резюме

Перфильева М.Ю., Симрок В.В. Метаболические нарушения у больных с хронической патологией печени на фоне рецидивирующей герпетической инфекции.

Целью исследования было изучить метаболические нарушения у больных хронической патологией печени на фоне рецидивирующей герпетической инфекции. Материал и методы. Под наблюдением находилось 69 больных ХПП (38 мужчин и 31 женщина) в стадии обострения, в возрасте от 19 до 54 лет. Контрольную группу составили практически здоровые лица 30 человек. В стадии ремиссии были 32 пациента. В сыворотке крови определяли: содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида, активность каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД). В эритроцитах определяли активность КТ и СОД. Результаты исследования. У больных ХПП в периоде клинической манифестации заболевания регистрировали активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В результате исследования было установлено, что активация перекисации липидов сопровождается уменьшением активности внутриклеточных ферментов системы антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы и увеличением активности этих ферментов в сыворотке крови больных. Выводы. У больных с хроническими поражениями печени на фоне рецидивирующей герпетической инфекции имела место активация ПОЛ, сопровождавшаяся накоплением в крови ДК и МДА, а также повышение ферментативной активности сывороточной СОД и КТ.

Ключевые слова: хроническая патология печени, метаболические нарушения, рецидивирующая герпетическая инфекция, метаболические нарушения.

Summary

Perfilieva M.Y., Simrok V.V. Metabolic disorders in patients with chronic liver pathology on the background of recurrent herpetic infection.

The aim of the study was to study metabolic disorders in patients with chronic liver pathology (CKD) against the background of recurrent herpes infection. Material and methods. 69 patients with CPD (38 men and 31 women) in the acute stage, aged from 19 to 54 years, were under observation. The blood serum was determined by: the content of diene conjugates (DC), malondialdehyde, catalase activity (CT) and superoxide dismutase (SOD). The activity of CT and SOD was determined in erythrocytes. The results of the study. Activation of lipid peroxidation (POL) processes was recorded in patients with CP during the period of clinical manifestation of the disease. As a result of the study, it was found that the activation of lipid peroxidation is accompanied by a decrease in the activity of intracellular enzymes of the antioxidant defense system – catalase and superoxide dismutase and an increase in the activity of these enzymes in the blood serum of patients. Conclusions. In patients with chronic liver lesions on the background of recurrent herpetic infection, there was an activation of POL, accompanied by the accumulation of DC and MDA in the blood, as well as an increase in the enzymatic activity of serum SOD and CT, and a decrease in the activity of SOD and CT in erythrocytes.

Key words: chronic liver pathology, metabolic disorders, recurrent herpetic infection, metabolic disorders.

**СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО
ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ
МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА****А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая, В.В. Симрок***ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»**ФГБОУ ВО РосГМУ МЗ РФ***Введение**

Патология печени продолжает занимать ведущее место среди заболеваний органов пищеварения в клинике внутренних болезней. Вирусные гепатиты с хроническим течением относятся к наиболее широко распространенным видам патологии, имеющим необычайно высокую социальную значимость. При наличии хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) кумулятивный риск развития цирроза печени в течение каждых 5 лет составляет 8-20% [1, 2]. У пациентов с наличием цирроза на фоне ХВГВ риск развития декомпенсации функции печени составляет 20% ежегодно, при этом риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) составляет 1-5%. Вирус гепатита В (HBV) является причиной 45% случаев ГЦК, 30% всех случаев цирроза печени [2].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени как вирусного, так и другого характера выявлены значительные изменения микроэкологии толстой кишки [3]. Микрофлора желудочно-кишечного тракта и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации, метаболизма, формирования и регуляции общего и местного иммунитета. Состояние микрофлоры кишечника у больных хроническими гепатитами и циррозом печени разной этиологии, изменения микрофлоры толстой кишки в зависимости от тяжести течения этих заболеваний мало изучены [4].

В последнее время наблюдается дефицит научных работ по изучению взаимоотношающего механизма поражения гепатобилиарной системы при наличии нарушений микробиоты кишечника.

Известно, что в патогенезе вирусных гепатитов существенное значение имеют нарушения метаболического гомеостаза, в

частности активация процессов липопероксидации [5, 6]. Анализ результатов исследований различных звеньев патогенеза двух отдельных патологий – ХВГВ и дисбиоза кишечника, проведенных отечественными и зарубежными учеными, указывает на существенную роль нарушения оксидантно - антиоксидантного гомеостаза (ОАГ) с активацией оксидативного стресса (ОС) на фоне дефицита природных антиоксидантов и агентов детоксикации [6, 7, 8, 9], которые являются универсальным механизмом повреждения клеточных мембран, ускорения апоптоза гепатоцитов, их цитолиза, торможение процессов репарации и активации фиброобразования. В то же время патогенетические особенности хронического вирусного гепатита В, сочетанного с дисбиозом кишечника, остаются недостаточно известными. Исходя из этого, мы считали целесообразным проанализировать активность ферментов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и функциональное состояние ферментативного звена системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных ХВГВ, сочетанным с нарушениями микробиоты кишечника, в динамике общепринятого лечения.

Целью работы было изучение активности процессов липопероксидации и состояния системы АОЗ у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника, в динамике лечения.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 46 больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника. Возраст обследованных пациентов составлял от 28 до 55 лет, из них было 16 мужчин (34,8%) и 30 женщин (65,2%). Следует отметить, что все больные, которые были под наблюдением, постоянно проживали в крупном промышленном регионе Донбасса при наличии экологически вредных факторов окружающей среды, а также в неблагоприятной обстановке, детерминирующей состояние дезадаптации личности в экстремальных условиях военного времени, оказывающих влияние на развитие посттравматических стрессовых расстройств.

При постановке диагнозов учитывали анамнестические, клинико-эпидемиологические данные, а также результаты лабораторного рутинного обследования больных, и сугубо специфических маркёров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, определение генетического материала - HBV-DNA). Из исследования исключались больные с гепатитами

невирусной этиологии (токсической, в том числе этаноловой и ятрогенной, аутоиммунной, криптогенной). При этом, по результатам исследуемых показателей большинство обследованных до начала лечения имели умеренное обострение хронического патологического процесса в печени (повышенная ферментативная активность), в ряде случаев - активация репликации HBV-DNA.

Состояние микробиоты толстой кишки изучали микробиологически путем засева десятикратных разведений стула на дифференциально-диагностические питательные среды.

Все обследованные получали классическую схему терапии ХВГВ, включавшую соответствующую диету, аналоги нуклеотитов/нуклеозидов в качестве противовирусной терапии (энтекавир 0,5 мг/сут), препараты эссенциальных фосфолипидов, гепатопротекторы растительного происхождения, детоксикационного действия (L-орнитина-L-аспартат), препараты урсодезоксихолиевой кислоты, ингибиторы протеолиза (апротинин), а также антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферол).

Для реализации цели исследования помимо общепринятого клинико-лабораторного обследования, у больных определяли содержание продуктов оксидантно-антиоксидантного гомеостаза: промежуточных - диеновых конъюгат (ДК) и конечного - малонового диальдегида (МДА), а также активность ферментов системы АОЗ – супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы (КТ) спектрофотометрично. Изучали также интегральный показатель перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ).

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

Полученные результаты и их обсуждение

К моменту начала лечения большинство обследованных больных ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника жаловались на общую слабость, недомогание, повышенную утомляемость, снижение аппетита и работоспособности, низкий эмоциональный тонус. Из субъективной симптоматики, характерной для умеренного обострения хронической патологии гепатобилиарной системы, отмечалось наличие тяжести в правом подреберье, довольно часто (почти треть больных), жаловались также на горечь во рту, неустойчивый характер

стула, монотонные боли в животе тянущего, распирающего характера в нижнем отделе восходящей ободочной кишки, или коликообразные, сопровождающиеся метеоризмом, не связанные с приемом пищи. Находившиеся под наблюдением пациенты отмечали также неустойчивость настроения, повышенную эмоциональную лабильность, нередко неадекватную эмоциональную реакцию на окружающую в виде эксплозивности, что отягощало их взаимоотношения с членами семьи и коллегами по работе. При объективном обследовании у пациентов с ХВГВ, сочетанным с дисбактериозом кишечника отмечалось наличие субиктеричности и голубого оттенка склер, язык у значительного количества обследованных был густо обложен грязным белым, желтоватым или серым налетом. Имела место умеренная гепатомегалия (печень выступала на 3–4 см из-под реберного края, была повышенной плотности), нередко отмечалась чувствительность печеночного края. Отмечалась болезненность при пальпации живота: в околопупочной области и по ходу толстого кишечника.

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

При проведении специального биохимического исследования до начала лечения у обследованных больных с ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника было установлено четко выраженное повышение активности процессов липопероксидации, и в то же время угнетение активности ферментов системы антиоксидантного гомеостаза. Действительно, концентрация конечного продук-

та ПОЛ - МДА в этот период обследования составляла в среднем $7,6 \pm 0,18$ мкмоль/л, то есть превышала нормальные значения ($3,2 \pm 0,2$ мкмоль/л) в 2,4 раза ($P < 0,01$). Концентрация промежуточных метаболитов липопероксидации - ДК была также достоверно повышена у подавляющего большинства обследованных больных и составляла в среднем $16,6 \pm 0,22$ мкмоль/л, то есть была выше нормы ($6,2 \pm 0,15$ мкмоль/л) в 2,7 раза ($P < 0,01$). Интегральный показатель ПГЭ до начала проведения лечения составлял $9,2 \pm 0,35\%$, что превышало нормальные значения ($3,5 \pm 0,15\%$) в среднем в 2,6 раза ($P < 0,01$) (Рисунок 1).

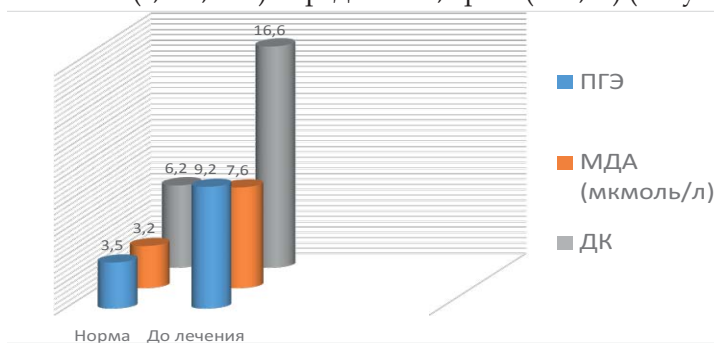


Рисунок 1. Показатели липопероксидации у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника до лечения

Проведение биохимического обследования показало, что до начала лечения у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника, наряду с активацией процессов ПОЛ имели место существенные сдвиги и со стороны активности ферментов системы АОЗ – КТ и СОД. При этом были отмечены разнонаправленные изменения активности КТ, а именно повышение активности этого фермента установлено у 7 (15,2%) пациентов; снижение - у 33 (71,7%) больных, в пределах нормы - у 6 человек (13,1%). Однако в целом средний показатель активности КТ до начала проведения лечения составлял $251,8 \pm 13$ МЕ/мгНб, то есть был в среднем ниже нормы $365,2 \pm 10,0$ МЕ/мгНб в 1,5 раза ($P < 0,05$). Активность СОД в сыворотке крови большинства обследованных до начала лечения была достоверно снижена. При этом значения активности СОД было в среднем в 1,38 раза ниже показателя нормы ($28,4 \pm 1,2$ МЕ/мгНб) и равнялось при этом $20,6 \pm 1,1$ МО/мгНб; $P < 0,05$ (Рисунок 2, 3).

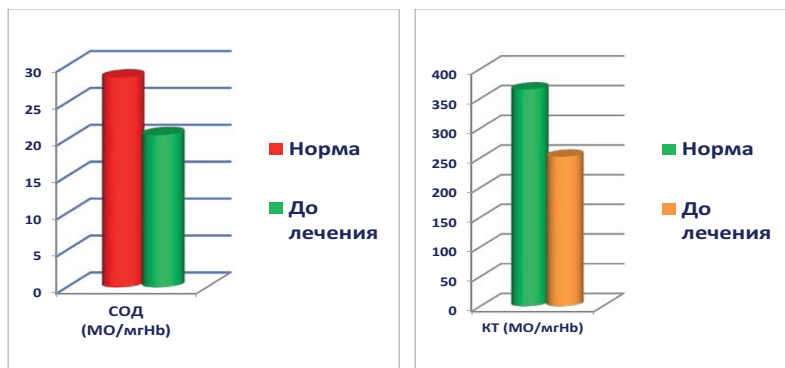


Рисунок 2, 3. Показатели антиоксидантного гомеостаза у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника до лечения

После завершения общепринятого лечения у пациентов с ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника отмечено определенное снижение концентрации метаболитов ПОЛ, но при этом содержание как МДА, так и ДК в крови оставались вероятно выше нормы. Так, уровень МДА снизился в среднем в 1,6 раза по сравнению с исходным, но оставался при этом в 1,5 раза выше показателя нормы и составил $4,7 \pm 0,08$ мкмоль/л ($P < 0,05$). Концентрация ДК снизилась в ходе лечения в среднем в 1,3 раза, составляя при этом $12,8 \pm 0,3$ мкмоль/л, что, однако, было выше нормы в 2,1 раза ($P < 0,01$). Интегральный показатель ПГЭ на момент завершения общепринятого лечения составлял $7,4 \pm 0,24$ %, что было ниже начального значения в 1,24 раза, но превышало норму в 2,1 раза ($P < 0,05$) (Рисунок 4).

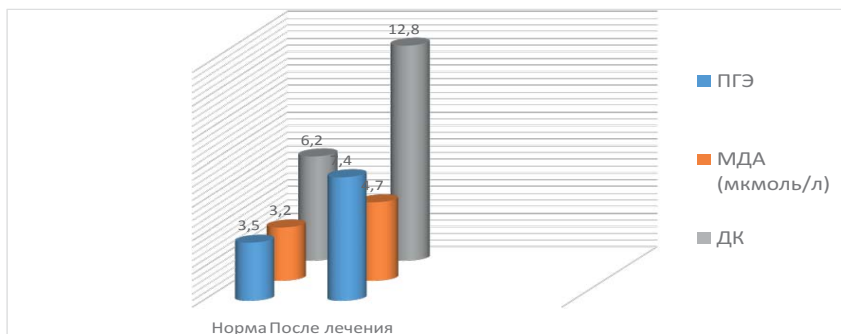


Рисунок 4. Показатели липопероксидации у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника после лечения

На момент завершения основного курса лечения больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника отмечена некоторая положительная динамика активности ферментов системы АОЗ – КТ и СОД; однако при этом средние показатели их активности были достоверно ниже нормы. Действительно, в этот период обследования, активность КТ составляла $305,4 \pm 8,3$ МЕ/мгНб, что было в среднем в 1,2 раза ниже нормы ($P < 0,05$), активность СОД составляла $22,7 \pm 0,9$ МЕ/мгНб, то есть оставалась в среднем в 1,3 раза ниже нормы ($P < 0,05$) (Рисунок 5, 6).

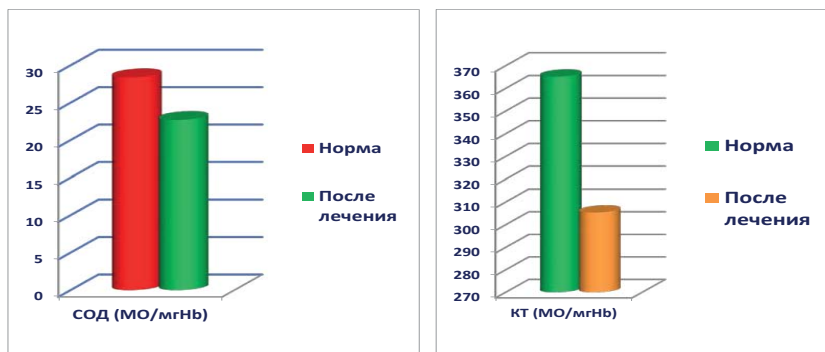


Рисунок 5, 6. Показатели антиоксидантного гомеостаза у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника после лечения

Установлено, что в клиническом плане у 39 пациентов (84,8%) на момент завершения лечения отмечалось наличие остаточных явлений обострения ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника в виде сохранения астенического или астено-невротического синдрома, гепатомегалии, умеренной гипертрансфераземии и повышение фракции прямого билирубина. Это свидетельствует о наличии неустойчивой ремиссии ХВГВ и необходимости дальнейшего проведения медицинской реабилитации больных.

Следовательно, проведение общепринятой терапии у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника имеет определенное положительное влияние на изученные клинические и биохимические показатели, в частности на состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза в целом, но не обеспечивает полной нормализации изученных показателей более чем у 80% пациентов. Поэтому можно считать перспективным изучение эффективности примене-

ния в комплексе терапевтических мероприятий у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника дополнительно лекарственных средств, которые обладают антиоксидантными свойствами, а также, вероятно, пробиотических препаратов, что в патогенетическом плане может способствовать восстановлению метаболического гомеостаза, и прежде всего, соотношения ПОЛ-АОЗ, а в клиническом отношении – достижению стойкой ремиссии ХВГВ.

Выводы

1. При биохимическом обследовании у больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника, до начала лечения установлено накопление в крови продуктов липопероксидации, в частности конечного продукта ПОЛ – МДА, содержаемое которого был в 2,4 раза более нормы и промежуточных – ДК, уровень которых составлял в 2,7 раза выше нормы. В то же время отмечалось увеличение интегрального показателя ПГЕ в 2,6 раза по отношению к норме, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ.

2. У больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника до проведения лечения наряду с активацией процессов ПОЛ установлены разнонаправленные сдвиги активности КТ - повышение у 15,2% пациентов; снижение - у 71,7% больных, в пределах нормы - 13,1%; в целом средний показатель активности КТ до начала проведения лечения был в 1,5 раза ниже нормы. Активность СОД в сыворотке крови обследованных больных была ниже нормы в среднем в 1,4 раза. Это свидетельствует об угнетении функциональной активности ферментативного звена системы АОЗ.

3. Проведение лечения больных ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника общепринятыми методами имело определенное положительное влияние на изученные биохимические показатели, тем не менее содержание продуктов ПОЛ в крови оставался в этот период обследования достоверно выше нормы: МДА - в среднем 1,5 раза, ДК - в 1,3 раза. Значение показателя ПГЕ на момент завершения лечения было в 2,1 раза более нормы, что свидетельствовало о сохранении чрезмерной активности процессов липопероксидации.

4. На момент завершения лечения активность ферментов системы АОЗ оставалась достоверно ниже нормы: КТ - в среднем в 1,2 раза и СОД - в 1,3 раза, что давало основание для заключения о угнетении ферментативной активности звена антиоксидантной системы в этот период обследования.

5. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным проведение дальнейших исследований в плане изучения эффективности метаболически активных препаратов, направленных на восстановление метаболического гомеостаза у обследованных больных с сообщающейся патологией в виде НАСГ, соединенный с Ож, и прежде всего, на нормализацию соотношения ПОЛ-АОЗ.

Литература

1. Михайлов М. И., Малинникова Е. Ю., Потемкин И. А., и др. Эпидемиология вирусных гепатитов. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2013; 1:78–85 [Ryumin A.M., Korochkina O.V., Sobolevskaya O.L. et al. Epidemiology of viral hepatitis. Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology. 2013; 1:78–85 (In Russ.)] ISSN 0372-9311
2. Шапиева Н.Т., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., и др. Современные аспекты хронического гепатита В. Лечащий врач. 2019; 05:82-87 [Shapieva N.T., Ponezheva ZH.B., Makashova V.V., et al. Modern aspects of chronic hepatitis B. Attending physician. 2019; 5:82 - 87 (In Russ.)] ISSN 1560-5175
3. Давидович Н.В. Роль нарушения микрофлоры толстой кишки в механизмах повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017;1:92-98. [Davidovich N.V. The role of disturbances in the microflora of the large intestine in the mechanisms of liver damage in chronic hepatitis B and C. Pathological physiology and experimental therapy. 2017;1:92-98 (In Russ.)] ISSN 0031-2991
4. Чухачева Е.А. Селиверстов П.В., Ерофеев Н.П., и др. Повышение эффективности терапии пациентов с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочными жирными кислотами. Лечащий врач. 2013; 1:34-42 [Chihacheva E.A. Seliverstov P.V., Erofeev N.P., et all. Improving the effectiveness of therapy in patients with liver diseases against the background of intestinal dysbiosis with short-chain fatty acids. Attending doctor. 2013; 1:34-42 (In Russ.)] ISSN 1560-5175
5. Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щекотов В.В. Полиморфизм rs1001179 гена каталазы и оксидантный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом. Терапевтический архив. 2015; 87(2):49-53. [Bulatova IA, Tretyakova YuI, Shchekotov VV. Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis. Terapevticheskiy Arkhiv. 2015; 87(2):49-53. (In Russ.)] doi.org/10.17116/terarkh201587249-53
6. Мусаев А.Т., Амрин С.Т., Шабанова А.А., и др. Фосфолипидный спектр клеточных мембран при вирусных гепатитах. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 6: 85-90 [Musaev

A.T., Amrin S.T., Shabanova A.A., et al. Phospholipid spectrum of cell membranes in viral hepatitis. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2019; 6:85-90 (In Russ.)] doi.org 10.17513/mjprfi.12772

7. Авакян Ш.Г., Ан Г.Ф., Зотова Н.В. Ультразвуковая визуализация желчевыводящих протоков как ключ в дифференциальной диагностике при заболеваниях органов гепатопанкреатической зоны. *Главный врач*. 2020; 1(71):24-27 [Avakyan SH.G., An G.F., Zotova N.V. Ultrasound visualization of the bile ducts as a key in differential diagnosis in diseases of the organs of the hepatopancreatic zone. *Chief Physician*. 2020; 1(71):24-27 (In Russ.)] ISSN 2686-8733

8. Бондаренко И.М., Бабаев А.А., Кравченко Г.А., и др. Суммарная и олигомерная фракции растворимого белка CD16 в сыворотке крови человека в норме и при вирусных гепатитах. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2012; 3:246-250 [Bondarenko I.M., Babaev A.A., Kravchenko G.A., et al. Total and oligomeric fractions of soluble CD16 protein in human blood serum in normal conditions and in viral hepatitis. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University. N.I. Lobachevsky*. 2012; 3:246-250 (In Russ.)] ISSN 1460-5245

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

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

Резюме

Хабарова А.В., Соцкая Я.А., Симрок В.В. Состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне нарушений микробиоценоза кишечника.

У больных хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с дисбиозом кишечника до начала лечения отмечается повышение содержания в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), а также увеличение показателя перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЕ). Одновременно отмечалось снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) - каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД). При использованной общепринятой схеме лечения отмечается снижение содержания МДА, ДК, показателя ПГЕ, а также повышение активности КТ и СОД, тем не менее их уровень по-прежнему отличался от нормы, что свидетельствовало о сохранении дисбаланса ПОЛ-АОЗ и

целесообразности применения препаратов с антиоксидантной активностью.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, дисбактериоз кишечника, оксидантно-антиоксидантный гомеостаз, патогенез.

Summary

Khabarova A.V., Sotskaya Y.A., Simrok V.V. *The state of oxidant-antioxidant homeostasis in patients with chronic viral hepatitis B against the background of intestinal microbiocenosis disorders.*

In patients with chronic viral hepatitis B, combined with intestinal dysbiosis, before treatment, there is an increase in the content of lipid peroxidation products (LPO) in the blood serum - malondialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC), as well as an increase in the rate of erythrocyte peroxide hemolysis (PGE). At the same time, there was a decrease in the activity of enzymes of the antioxidant defense system (AOD) - catalase (CT) and superoxide dismutase (SOD). With the generally accepted treatment regimen used, there was a decrease in the content of MDA, DC, PGE, as well as an increase in the activity of CT and SOD, however, their level still differed from the norm, which indicated the persistence of the LPO-AOD imbalance and the advisability of using drugs with antioxidant activity.

Key words: chronic viral hepatitis B, intestinal dysbacteriosis, oxidant-antioxidant homeostasis, pathogenesis.

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОБЛЕМЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

**ИНТЕРВЕНЦИОННЫЙ УЛЬТРАЗВУК, ПЕРСПЕКТИВЫ
ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ОНКОСТОМАТОЛОГИИ****Х.А. Азаб, В.А. Гаврилов, Я.Р. Юсеф***ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»*

Одной из важнейших задач современной онкологии является ранняя диагностика злокачественных новообразований и их дооперационное стадирование, лежащее в основе выбора эффективной лечебной тактики. Начало специфического лечения напрямую зависит от получения достоверных данных о строении опухоли и ее нозологической принадлежности [13].

Используемые методы медицинской визуализации – ультразвуковая диагностика (УЗД), магнитно-резонансная (МРТ) или рентгеновская компьютерная томография (РКТ) с высокой эффективностью выявляют новообразования, но не всегда информативны в определении его злокачественности [4, 19]. Основным методом онкологической верификации является морфологический анализ материала из опухоли, полученного тем или иным способом [13]. Материал для исследования может быть получен: интраоперационно в ходе оперативного лечения, при открытой биопсии или миниинвазивными методами, и представляет собой жидкость, клеточный или тканевой материал из патологического очага [12]. В настоящее время полученный материал подвергают не только цитологическому и гистологическому, но и иммуногистохимическому, иммуноцитохимическому, молекулярному и другим исследованиям [15].

Чрескожные диагностические вмешательства могут быть выполнены «вслепую», по анатомическим ориентирам либо результатам пальпации, эндоскопическим или пункционным доступом под контролем лучевых методов визуализации. К пункционному методу можно отнести два принципиально разных подхода. Первый подход предполагает выполнение биопсии по данным предварительно проведенного лучевого исследования (рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ), РКТ, МРТ) с определением точки пункци-

ции, глубины и направления пункционного канала, с возможными контрольными снимками в ходе выполнения вмешательства. Вторым подходом, возможным только при использовании ультразвуковой (УЗ) визуализации, является непрерывная навигация вмешательства в реальном времени на всех этапах его выполнения (от позиционирования до осмотра зоны пункции после извлечения инструмента). Такие вмешательства являются более информативными и безопасными, однако ограничены зонами, доступными для УЗ визуализации. Диагностические пункции под УЗ контролем – эффективный инструмент для решения основной задачи – получения в максимально короткие сроки морфологического подтверждения диагноза как основы специфического лечения [15, 18].

Первое упоминание в литературе о пункции под УЗ контролем относится к 1961 г., когда G.M. Berlyne сообщил об использовании аппарата А-режима при биопсии почки [17]. Чрескожные УЗ-контролируемые диагностические пункции характеризуются высокой точностью и имеют ряд преимуществ перед открытой биопсией. Так, для МЖ риск осложнений составляет, соответственно, 1% и 2-10% [8]. Также отмечаются лучшие косметические результаты и меньшая стоимость [8]. Полученные данные позволяют стадировать выявленную опухоль, выбрать лечебную тактику, определить необходимость неoadъювантного лечения, возможности выполнения органосберегающей операции и пр. [29]. Преимуществами УЗ контроля по сравнению в МРТ и РКТ являются, прежде всего, возможность непрерывной навигации в реальном времени, доступность и рентабельность, мобильность оборудования, отсутствие лучевой нагрузки [15], низкий уровень осложнений, относительная простота выполнения, уверенное УЗ позиционирование иглы, хорошая переносимость пациентами, в большинстве случаев отсутствие потребности в анестезиологическом пособии и возможность выполнения амбулаторно или в условиях дневного стационара [12]. Кроме того, УЗИ позволяет быстро выявлять такие осложнения, как кровотечение. УЗИ контроль позволяет выполнить биопсию непальпируемых или плохо пальпируемых узлов и получить из них оптимальное количество качественного материала [1]. По этим причинам УЗИ стало наиболее распространенным методом контроля чрескожной биопсии.

Диагностические пункции под УЗ контролем получили широкое распространение в клинической практике не только благодаря мало-

травматичности и высокой эффективности, но и вследствие возможности полипозиционного сканирования, обеспечивающего мультипроекционную визуализацию в реальном времени. В этом с УЗИ способно конкурировать только МРТ, однако она невозможна в реальном времени, требует специального совместимого оборудования и игл, следует учитывать также высокую стоимость и ограниченную доступность МРТ в лечебных учреждениях [21, 22]. Включение эхоконтролируемых пункций в диагностические алгоритмы позволяет улучшить результаты диагностики и лечения пациентов с онкологической патологией, снизить затраты временных и финансовых ресурсов [12].

Основным недостатком УЗИ в навигации интервенций является ограничение визуализации цели и/или иглы, причинами которого являются: глубокое расположение очага, перекрытие содержащими воздух структурами (легкие), скопление газов в полых органах, а также интерпозиция костных структур [20]. Однако, по мнению ряда авторов, этот недостаток носит субъективный характер и устраним по мере накопления опыта [21]. О важности пункционных биопсий говорят практически все исследователи, однако лишь немногие работы посвящены алгоритмизации диагностического процесса, включающего биопсию. В целях улучшения качества миниинвазивной диагностики необходимо обеспечить подготовку и взаимодействие специалистов ИУЗ с другими участниками диагностического процесса, интеграцию их в единую службу, как на уровне отдельного медицинского учреждения, так и в более крупных масштабах [16].

В настоящее время в ДНР и ЛНР деятельность службы интервенционного ультразвука (ИУЗ) законодательно не регламентирована. В РФ и ДНР существует «Положение о кабинете интервенционного ультразвука» в составе отделения УЗД. Однако анализ литературных источников показывает, что эхоконтролируемые вмешательства могут выполняться в организационно различных структурных подразделениях. Имеются сообщения о кабинетах и отделениях ИУЗ в составе профильного или многопрофильного (областные больницы) лечебного учреждения, а также выполнение пункций в хирургических, онкологических отделениях, частных медицинских центрах [3, 6, 7, 10, 12], однако в большинстве публикаций организационные вопросы не оговариваются. В зарубежных публикациях вопросы организации службы ИУЗ практически не освещаются. ИУЗ в онкологической практике посвящены единичные работы [11], в которых, однако, не отображены организационные вопросы.

Проведение биопсии требует большого количества взаимодействий, технических мероприятий, участия людей и принятия решений [13]. Отдельные ошибки в диагностическом процессе возникают из-за небрежности, но чаще они связаны с несоблюдением методологии манипуляции и могут быть минимизированы путем налаживания организационно-методических аспектов в клинике, занимающейся диагностикой онкологических заболеваний [13]. Важную роль играет последовательность диагностических мероприятий. Так, выполнение биопсии может привести к изменению, в частности, лабораторных показателей (например, биопсия ЩЖ – к изменению уровня Т3 и Т4) и, наоборот, проведенные исследования (в частности, радиоизотопные) могут повлиять на информативность биопсии, что указывает на важность определения оптимального места инвазивной диагностики в диагностических схемах при поражении конкретных органов. Требования к помещению, в котором выполняются эхоконтролируемые миниинвазивные вмешательства, до настоящего времени не стандартизированы. Вмешательства, по данным разных авторов, выполняются в условиях кабинета УЗИ, процедурного кабинета, перевязочной или операционной [15]. Открытым остается вопрос о необходимости госпитализации пациентов при выполнении «глубоких» пункций – имеются рекомендации как об амбулаторной [14], так и стационарной практике [5].

В литературе приведены единичные диагностические алгоритмы, включающие эхоконтролируемые биопсии, однако они не являются универсальными. Так, при заболеваниях слюнных желез в настоящее время рекомендуют следующий алгоритм [4]: клиническое исследование, лабораторная диагностика, УЗИ, РКТ/МРТ и/или ПЭТ, пункционная биопсия, рентгеновская или КТ-ангиография. А при заболеваниях печени – клиническое исследование, лабораторная диагностика, исследование на α -фетопrotein, УЗИ, РКТ/МРТ и/или ПЭТ, пункционная биопсия, рентгеновская или КТ-ангиография.

Важным является унификация подхода к интерпретации морфологических заключений. Так, по мнению специалистов, диагностическое значение имеют только положительные результаты; отрицательные результаты морфологического исследования не исключают наличие опухоли, а при убедительных клинико-инструментальных данных побуждают к повторной биопсии. Выполнение пункционного обследования больше трех раз обычно нецелесообразно [13].

Заключение. Таким образом, анализ литературных данных показал, что методологические аспекты интервенционного ультразвука в диагностике онкостоматологической патологии в настоящее время недостаточно изучены и недостаточно внедрены, что указывает на важность исследований данной проблемы.

Литература

1. Абдулхаликов А.С., Османов О.М., Патахова К.С., Ахмедов И.Г. Эффективность цитологической верификации узлового зоба при тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового исследования в регионе зобной эндемии. *Анналы хирургии*. 2013;1:10-14. [Abdulkhalikov AS, Osmanov OM, Patakhova KS, Akhmedov IG. Efficiency of cytological verification of nodular goiter with fine-needle aspiration biopsy under ultrasound control in the region of endemic goiter. *Annals of Surgery*. 2013;1:10-14 (in Russ.)]

2. Аникеев О.И., Юрковский А.М. Диагностическая и лечебная пункция под сонографическим контролем: прошлое и настоящее (обзор иностранной литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2006;3(9):97-103. [Anikeev OI, Yurkovskiy AM. Diagnostic and therapeutic puncture under sonographic control: past and present (review of foreign literature). *Problems of health and ecology*. 2006;3(9):97-103 (in Russ.)]

3. Бахтеева Т.Д., Лиховид Н.П., Момот Н.В. Опыт работы отдела малоинвазивной хирургии диагностического центра. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2002;2(3):330-2. [Bakhteeva TD, Likhovid NP, Momot NV. Experience of the department of minimally invasive surgery of the diagnostic center. *Bulletin of emergency and rehabilitation medicine*. 2002;2(3):330-2 (in Russ.)]

4. Гусейнов А.З., Гусейнов Т.А. Современная диагностика опухолей печени (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016;4:1-19. [Huseynov AZ, Huseynov TA. Modern diagnostics of liver tumors (literature review). *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2016;4:1-19 (in Russ.)]

5. Егоренков В.В. Правила забора материала для морфологического исследования (аспираторная биопсия, эксцизионная и инцизионная биопсия, трепан-биопсия, забор асцитической и плевральной жидкости, забор материала костного мозга и кости). *Практическая онкология*. 2017;4(18):336-343. [Egorenkov VV. Rules for taking material for morphological examination (aspiration biopsy, excisional and incisional biopsy, trephine biopsy, sampling of ascitic and pleural fluid, sampling of bone marrow and bone material). *Practical oncology*. 2017;4(18):336-343 (in Russ.)]

6. Емельянова Н.Б., Муравьева Е.Г. Интервенционные вмешательства под контролем ультразвуковой навигации в отделении ультразвуковой диагностики: анализ собственных результатов. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2015;3(30):40-3. [Emelyanova NB, Muravieva EG. In-

terventional interventions under the guidance of ultrasound navigation in the department of ultrasound diagnostics: analysis of own results. Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. 2015;3(30):40-3 (in Russ.)]

7. Карагулян С.Р., Данишян К.И., Шавлохов В.С. Биопсия легкого и плевры в гематологической клинике. Клиническая онкогематология. 2016;9(1):42-47. [Karagyulyan SR, Danishyan KI, Shavlokhov VS. Biopsy of the lung and pleura in the hematology clinic. Clinical oncohematology. 2016;9(1):42-47 (in Russ.)]

8. Крылов Н., Винничук Д. Биопсия молочной железы: проблемы, опасности, осложнения. Врач. 2012;11:24-26. [Krylov N, Vinnichuk D. Breast biopsy: problems, dangers, complications. Doctor. 2012;11:24-26 (in Russ.)]

9. Куликова Е.П., Рязанцева М.Е., Загадаев А.П. Выбор лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013;3(4):23-26. [Kulikova EP, Ryzantseva ME, Zagadaev AP. The choice of treatment and diagnostic tactics for non-palpable tumors of the mammary glands. Tumors of the female reproductive system. 2013;3(4):23-26 (in Russ.)]

10. Маслихина Г.А. К вопросу о возможностях ультразвуковой диагностики в выявлении злокачественных новообразований поджелудочной железы. Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2017;3(37):28-33. [Maslikhina GA. To the question of the possibilities of ultrasound diagnostics in the detection of malignant neoplasms of the pancreas. Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. 2017;3(37):28-33 (in Russ.)]

11. Наркевич Б.Я. Перспективы развития технологий и средств медицинской радиологии. Медицинская физика. 2014;1(61):82-100. [Narkevich BYa. Prospects for the development of technologies and means of medical radiology. Medical physics. 2014;1(61):82-100 (in Russ.)]

12. Осипов С. А., Зубарев А.Р., Марушак Е.А. Опыт использования ультразвуковой навигации с применением виртуальной биопсийной трассы при проведении лечебнодиагностических манипуляций у пациентов в условиях многопрофильного стационара. Стационарзамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2015;1-2: 41-46. [Osipov SA. Experience in the use of ultrasound navigation with the use of a virtual biopsy trace during medical and diagnostic manipulations in patients in a multidisciplinary hospital. Stationary-replacing technologies: outpatient surgery. 2015;1-2:41-46 (in Russ.)]

13. Семикоз Н.Г., Зубов А.Д., Ищенко Р.В., Мотрий А.В. Оценка эффективности проводимого лечения при метастатических поражениях печени с использованием динамической трепан-биопсии. Новообразования. 2012;1-2 (9-10):303-305. [Semikoz NG, Zubov AD, Ishchenko RV, Motriy AV. Evaluation of the effectiveness of the treatment for metastatic liver lesions using dynamic trephine biopsy. Neoplasms. 2012;1-2(9-10):303-305 (in Russ.)]

14. Петухов А.В., Куриленков С.А. Трепан-биопсия в диагностике опу-

холей переднего средостения. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. 2017;50-51. [Petukhov A.B., Kurilenkov S.A. Trephine biopsy in the diagnosis of tumors of the anterior mediastinum. Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy. 2017;50-51 (in Russ.)]

15. Утин К.Г. Интервенционные вмешательства под контролем ультрасонографии - эффективный метод морфологической верификации опухолевого процесса. Сибирский онкологический журнал. 2008;4(28):46-50. [Utin KG. Ultrasonography-guided interventions are an effective method for morphological verification of the tumor process. Siberian journal of oncology. 2008;4(28):46-50 (in Russ.)]

16. Шершнева М.А., Меских Е.В. Современные тенденции в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез (обзор литературы). Вестник Российского научного центра. 2015;3:6-21 [Shershneva MA, Mesikh EV. Current trends in the differential diagnosis of breast nodules (literature review). Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia 2015;3:6-21 (in Russ.)]

17. Berlyne GM. Ultrasonics in renal biopsy. Lancet. 1961;1:750-751.

18. Jefford M, Ward AC, Lisy K. [et al.] Patient-reported outcomes in cancer survivors: a population-wide crosssectional study. Support Care in Cancer. 2017;25(10):3171-3179

19. Murray M. Pathologic High-risk Lesions, Diagnosis and Management. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2016;4(59):727-432.

20. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B. [et al.] Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement; Standards of Practice Committee of the Society of Interventional Radiology. Addendum of newer anticoagulants to the SIR consensus guideline. J. Vasc. Interv. Radiol. 2013; 24(5):641-645.

21. Veltri A, Garetto I, Tosetti I. [et al.] Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Eur. Radiol. 2011;21:393-401.

22. Winter TC, Lee FT, Hinshaw Jr JL. Ultrasound-guided biopsies in the abdomen and pelvis. Ultrasound. 2008;24:45-68.

Резюме

Азаб Х. А., Гаврилов В.А., Юсеф Я.Р. Интервенционный ультразвук, перспективы его использования в онкостоматологии

Цель исследования: На основании анализа литературных источников дать общую характеристику интервенционного ультразвука в медицине и в онкостоматологии в частности. **Материал и методы.** Материалом для исследования послужили источники литературы за последние годы и опыт применения интервенционного ультразвука в условиях ГУ ЛНР «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер». **Результаты исследования.** Анализ литературных источников свидетельствует, что основным методом верификации при выявлении или подозрении на онкологическую патологию органов

челюстно-лицевой области является морфологический анализ материала, полученного тем или иным способом. Эхоконтролируемая чрескожная биопсия позволяет получить материал для малотравматичной верификации опухоли и получения в максимально короткие сроки морфологического подтверждения диагноза. Включение эхоконтролируемых пункций в диагностические алгоритмы при верификации онкопатологии челюстно-лицевой области позволяет улучшить результаты диагностики и лечения пациентов со стоматоонкологической патологией, сократить затрату временных и финансовых ресурсов. Вопрос о показаниях к эхоконтролируемой биопсии опухолей различных локализаций решается разными исследователями и практическими врачами неоднозначно и субъективно. В отношении онкообразований слюнных желез, щитовидной (ЩЖ) и молочной железы (МЖ), диагностические пункции (чрескожные биопсии) являются наиболее распространенными. Сведения об осложнениях чрескожных биопсий разрозненны и неоднозначны, работы, посвященные обобщению и систематизации сведений об осложнениях эхоконтролируемых диагностических пункций, а также их комплексной профилактике практически отсутствуют. **Заключение.** Анализ литературных данных показал, что методологические аспекты интервенционного ультразвука в диагностике онкостоматологической патологии в настоящее время недостаточно изучены и недостаточно внедрены, что указывает на важность исследований данной проблемы.

Ключевые слова: онкостоматологическая патология, интервенционный ультразвук, чрескожная биопсия.

Summary

Azab H. A., Gavrilov V.A., Yusef Ya.R. *Interventional ultrasound, prospects of its use in oncostomatology*

The purpose of the study: Based on the analysis of literary sources to give a general description of interventional ultrasound in medicine and in oncostomatology in particular. **Material and methods.** The material for the study was the sources of literature in recent years and the experience of using interventional ultrasound in the conditions of the State Institution of the LPR "Lugansk Republican Clinical Oncological Dispensary". **The results of the study.** The analysis of literary sources indicates that the main verification method for detecting or suspecting oncological pathology of the organs of the maxillofacial region is a morphological analysis of the material obtained in one way or another. Echocontrol percutaneous biopsy allows obtaining material for low-traumatic verification of the tumor and obtaining morphological confirmation of the diagnosis in the shortest possible time. The inclusion of echocontrol punctures in diagnostic algorithms for the verification of maxillofacial oncopathology makes it possible to improve the results of diagnosis and treatment of patients with stomato-oncological pathology, reduce the cost of time and financial resources. The question of indications for echocontrol biopsy of tumors of various localizations is solved ambiguously and subjectively by different researchers and practitioners. With regard to cancer of the salivary glands, thyroid (thyroid) and breast (breast), diagnostic punctures (percutaneous biopsies) are the most common. Information about complications of percutaneous biopsies is scattered and ambiguous, there are practically no works devoted to generalization and systematization of information about complications of echocontrol diagnostic punctures, as well as their comprehensive prevention. **Conclusion.** The analysis of the literature data showed that the methodological aspects of interventional ultrasound in the diagnosis of oncostomatological pathology are currently insufficiently studied and insufficiently implemented, which indicates the importance of research on this problem.

Key words: oncostomatological pathology, interventional ultrasound, percutaneous biopsy.

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО
ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРЕПАРАТОВ КАРБОЦИСТЕИНА И ТАУРИНА**

Н.В. Балабаева

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

Введение

В настоящее время в терапевтической клинике можно считать перспективным изучение сочетанной патологии внутренних органов, распространенность которой неуклонно растет, а подходы к лечению еще не в совершенстве разработаны, в том числе в связи с недостаточной изученностью общих звеньев патогенеза таких коморбидных состояний. В наших предыдущих исследованиях изучены некоторые патогенетические особенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сочетанной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа на фоне туберкулеза легких (ТД) [1,7].

Во взаимодействие возбудителя туберкулеза с организмом человека вовлечены многие звенья иммунной системы: в ряде публикаций отмечена значимость цитокинов (ЦК) при туберкулезе легких [3,10,11]. Активная экспрессия гена IL-6 коррелирует с замедленной динамикой рассасывания инфильтратов в легочной ткани и длительным сохранением респираторных жалоб у больных в процессе лечения [6], экспрессия гена IL-1 β - с уменьшением сроков ликвидации интоксикации и респираторных жалоб у больных в процессе лечения [3].

В настоящее время известно, что синтез ЦК не ограничивается только иммунной системой. Оказалось, что они также экспрессируются неиммунными клетками, обеспечивая межклеточное взаимодействие путем формирования цитокиновой сети [2]. Многие органы и ткани, такие как жировая, мышечная, костная ткань, печень, плацента секретируют специфический спектр ЦК, названных в последующем органокинами. Органокины, осу-

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

ществляют внутриоргannую и межоргannую коммуникации. Эти взаимодействия играют значительную роль при различных патологических состояниях, в том числе при ожирении и СД 2-го типа [4,9]. Следует отметить, что с участием ЦК не только запускается воспаление, но и изменяется обмен глюкозы и липидов, приводя к метаболическим расстройствам [13,14].

Нарушения в работе цитокинового контура, обычно в сторону превалирования провоспалительных ЦК, ведут к развитию инсулинорезистентности в жировой, мышечной ткани и печени [5]. Интересен следующий факт- с помощью фармпрепаратов можно ослабить инсулинорезистентность в мышечной ткани и печени, а также ослабить продукцию воспалительных цитокинов [12].

Знания о нарушениях в цитокиновой регуляторной сети при коморбидных заболеваниях органов дыхания, сочетанных с сахарным диабетом 2-го типа необходимы для определения динамики развития клинической симптоматики и оценки эффективности лечения [8].

Цель исследования - изучение цитокинового профиля крови при ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ до начала лечения и после его завершения с добавлением к базисной терапии карбоцистеина и таурина.

Материалы и методы исследования

Для достижения сформулированной цели было проведено углубленное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 80 больных ХОБЛ в фазе обострения, сочетанной с СД 2-го на фоне ТЛ, которые методом слепой рандомизации были распределены на две группы: основную – 43 чел., и сопоставления – 37 чел. для изучения эффективности предлагаемого лечения. Диагноз устанавливался по данным комплексного обследования с использованием объективных клинических, микробиологических, рентгенологических, лабораторных и инструментальных методов.

Больным основной группы дополнительно к базисному лечению ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа, на фоне ТЛ на начальном этапе назначали препараты карбоцистеина (АО "ВЕРТЕКС" РФ) - 50 мг/мл по одной столовой ложке (750 мг) 3 раза в день (2250 мг в сутки) 8 дней, и таурина (дибикор) – таблетки по 250 мг по 2 таблетки (500 мг) 2 раза в день в течение 3 недель. Карбоцистеин, является муколитиком, он оказывает действие на гель-фазу

эндобронхиального секрета, разрывая дисульфидные мостики гликопротеидов и, таким образом, уменьшает вязкость и повышает эластичность секрета. Способствует регенерации слизистой оболочки, нормализует ее структуру, редуцирует число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах и, как следствие, уменьшает выработку слизи, активизирует деятельность реснитчатого эпителия, восстанавливает секрецию иммунологически активного IgA (специфическая защита), улучшает мукоцилиарный клиренс. Таурин повышает чувствительность к инсулину за счет влияния на уровень внутриклеточного кальция. Он помогает нормальному функционированию мышц, регулирует углеводный и жировой обмен и повышает не только физическую работоспособность, но и в целом энергию. Так же способен повышать эластичность и прочность сосудистой стенки, укрепляет сердечную мышцу, регулирует артериальное давление. Улучшает метаболические процессы и микроциркуляции в тканях.

Уровень ЦК в крови – IL-1 β , ФНО α , IL-2 и IL-4 определяли с использованием тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью пакета лицензионных программ Microsoft Exel, Stadia 6.1/prof и Statistica), рассчитанных на анализ медицинской информации [4].

Полученные результаты и их обсуждение

У больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ был обнаружен дисбаланс цитокинового профиля крови в виде существенного повышение содержания провоспалительных ЦК (IL-1 β , IL-2, ФНО α) на фоне относительной недостаточности противовоспалительного ЦК IL-4. Как видно из таблицы 1, у больных всех исследуемых групп отмечалось существенное повышение концентрации провоспалительных ЦК в крови. Так, в основной группе пациентов с ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ содержание IL-1 β был в среднем в 2,4 раза выше нормы ($P<0,01$) и составлял $45,1\pm 2,1$ пг/мл, уровень IL-2 составил $67,4\pm 3,4$ пг/мл, что в среднем было выше нормы в 3,2 раза ($P<0,01$) и концентрация ФНО α была выше нормы в 2,83 раза и равнялась $112\pm 7,5$ пг/мл ($P<0,001$). У пациентов группы сопоставления отмечались аналогичные результаты. Действительно, у больных этой группы содержание IL - 1 β в крови было выше нормы в среднем в 2,47 раза ($46,5\pm 1,8$ пг/мл; $P<0,01$), IL-2

- в 3,3 раза ($68,6 \pm 2,0$ пг/мл; $p < 0,01$) и ФНО α - в 2,88 раза ($114 \pm 8,0$ пг/мл; $p < 0,001$). Что касается содержания противовоспалительного ЦК IL-4, то при анализе иммунограмм установлено, что его концентрация имела обратную корреляцию с тяжестью течения ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ.

Среднее содержание противовоспалительного ЦК IL-4 составляло у больных основной группы $56,4 \pm 2,5$ пг/мл, что было выше нормы в 1,2 раза ($P < 0,05$), и у пациентов группы сопоставления - $54,2 \pm 2,2$ пг/мл, при этом кратность разницы с нормой составляла 1,16 раза ($P < 0,05$).

Таблица 1

Цитокиновый профиль крови больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		Р
		основная (n=43)	сопоставления (n=37)	
IL-1 β , пг/мл	$18,8 \pm 1,2$	$45,1 \pm 2,1^{**}$	$46,5 \pm 1,8^{**}$	$> 0,1$
IL-2, пг/мл	$20,8 \pm 2,1$	$67,4 \pm 3,4^{**}$	$68,6 \pm 2,0^{**}$	$> 0,1$
ФНО α , пг/мл	$39,6 \pm 2,2$	$112 \pm 7,5^{**}$	$114 \pm 8,0^{**}$	$> 0,1$
IL-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,2$	$56,4 \pm 2,5^*$	$54,8 \pm 2,2^*$	$> 0,1$
IL-1 β /IL-4	$0,4 \pm 0,03$	$0,8 \pm 0,04^{**}$	$0,84 \pm 0,05^*$	$> 0,1$
IL-2/IL-4	$0,44 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,12^{**}$	$1,25 \pm 0,1^*$	$> 0,1$
ФНО α /IL-4	$0,84 \pm 0,04$	$2,0 \pm 0,1^{**}$	$2,1 \pm 0,04^*$	$> 0,1$

Примечание: в табл. -2 достоверность различия с показателем нормы * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$, в столбце Р - между группами наблюдения.

Исходя из этого, коэффициенты, которые отражают соотношение ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, значительно увеличены относительно нормы в обеих группах: индекс IL-1 β /IL-4 в основной группе в среднем в 2,0 раза ($P < 0,01$), в группе сопоставления - в 2,1 раза ($P < 0,01$); IL-2/IL-4 - в 2,7 раза ($P < 0,01$) и в 2,8 раза, ФНО α /IL-4 - в 2,4 раза ($P < 0,01$) и в 2,5 раза ($P < 0,01$) соответственно. Это свидетельствовало, по нашему мнению, о дисбалансе продукции провоспалительных и противовоспалительных ЦК в сторону активации воспалительного процесса.

Следовательно, у обследованных больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ до начала лечения выявлен дисбаланс

цитокинового профиля крови в виде существенного повышения содержания провоспалительных ЦК на фоне относительной недостаточности противовоспалительного IL-4, при этом нарушения иммунологических показателей в группах, находящихся под наблюдением, носили однотипный характер ($P>0,1$).

Повторное изучение ЦК крови у больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ основной группы позволило установить положительное влияние карбоцистеина и таурина на изучаемые иммунологические показатели (табл.2). У пациентов этой группы предложенная комбинация препаратов способствовала ликвидации дисбаланса ЦК крови. Так, содержание провоспалительных ЦК составлял: IL-1 β - $21,2\pm1,4$ пг/мл ($P>0,05$); IL-2 - $21,3\pm1,6$ пг/мл ($P>0,05$); ФНП α - $42,7\pm2,1$ пг/мл ($P>0,05$).

Концентрация IL - 4 также снизилась до верхней границы нормы - $49,6\pm1,8$ пг/мл ($P>0,05$). Исходя из этого, коэффициенты, которые отражают соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, существенно снизились относительно исходных значений и достоверно не отличались от показателей нормы: индекс IL-1 β /IL-4 достиг $0,43\pm0,02$ ($P>0,1$); IL-2/IL-4 - $0,43\pm0,03$ ($P>0,1$), ФНП α /IL-4 - $0,86\pm0,03$ ($P>0,1$).

Под влиянием общепринятого лечения у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной и эндокринной систем группы сопоставления и контрольной также наблюдалась определенная положительная динамика ЦК крови. Однако после проведения курса лечения у этих больных сохранялись достоверные различия ряда изученных иммунологических показателей как относительно нормы, так и соответствующих показателей пациентов основной группы. Так, концентрация ЦК IL-1 β в крови обследованных больных снизилась относительно начального уровня в среднем в 1,57 раза (до $29,7\pm1,5$ пг/мл), однако оставалась выше нормы в 1,58 раза ($P<0,05$) и показателя основной группы в 1,4 раза ($P<0,05$). Содержание IL-2 также снизилось в среднем в 1,65 раза по отношению к исходному значению и достигло $41,8\pm2,4$ пг/мл, что в среднем в 2 раза превышало норму ($p<0,05$) и в 1,96 раза уровень у пациентов основной группы ($P<0,05$). Содержание ФНО α ($70,4\pm5,7$ пг/мл) претерпел аналогичные изменения, то есть снизился в среднем в 1,62 раза по сравнению с начальным уровнем, оставаясь при этом выше нормы в среднем в 1,65 раза ($P<0,05$) и в 1,78 раза выше уровня в

основной группе ($P<0,05$). Касательно концентрации противовоспалительного ЦК IL-4 в крови больных группы сопоставления после завершения лечения, то она снизилась едва заметно, достигая $53,5\pm 0,8$ пг/мл, что было выше нормы в среднем в 1,11 раза ($P<0,05$) и показателя основной группы – в 1,1 раза ($P<0,05$).

Таблица 2

Цитокиновый профиль крови больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ после завершения лечения ($M\pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		Р
		основная (n=43)	сопоставления (n=37)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,2	21,2 $\pm$ 1,4	29,7 $\pm$ 1,5*	<0,05
IL-2, пг/мл	20,8 $\pm$ 2,1	21,3 $\pm$ 1,6	41,8 $\pm$ 2,4*	<0,05
ФНО α , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	42,7 $\pm$ 2,1	70,4 $\pm$ 5,7*	<0,05
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,2	49,6 $\pm$ 1,8	53,5 $\pm$ 0,8*	<0,05
IL-1 β /IL-4	0,4 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,02	0,55 $\pm$ 0,02*	<0,05
IL-2/IL-4	0,44 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,03	0,78 $\pm$ 0,06*	<0,05
ФНО α /IL-4	0,84 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,03	1,32 $\pm$ 0,11*	<0,05

Учитывая динамику содержания провоспалительных и противовоспалительных ЦК под влиянием проведенного общепринятого лечения в группе сопоставления коэффициенты, которые отражают их соотношение также претерпели определенные положительные изменения, но оставались выше нормы и индексов основной группы: IL-1 β /IL-4 в среднем в 1,37 раза и в 1,28 раза ($P<0,05$), IL-2/IL-4 – в 1,82 раза и в 1,77 раза ($P<0,05$) и ФНП α /IL-4 – в 1,57 раза и в 1,53 раза ($P<0,05$) (в соответствии от нормы и показателя основной группы).

Проведенное исследование свидетельствует о том, что при использовании только традиционной терапии сочетанной патологии органов дыхания и СД 2-го типа, остаются иммунологические сдвиги, в частности существенное превалирование провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне относительной недостаточности противовоспалительного IL-4, а в клиническом плане – о сохранении активности воспалительного процесса в легких, его хронизации и сохранение условий для дальнейшего прогрессирования СД 2-го типа у больных с сочетанной патологией дыхательной системы неспецифического и туберкулезного характера.

Выводы

1. Таким образом, у больных ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ был выявлен дисбаланс цитокинового профиля крови в виде существенного повышения содержания провоспалительных ЦК (IL-1 β , IL-2, ФНО α) на фоне относительной недостаточности противовоспалительного ЦК IL-4, что можно считать одним из патогенетических механизмов развития очередного обострения ХОБЛ, сочетанной с СД 2-го типа на фоне ТЛ.

2. Включение в комплекс лечения дополнительных препаратов карбоцистеина и таурина способствует положительной динамике ЦП крови больных с сочетанной патологией органов дыхания и СД 2-го типа, в том числе обеспечивает ликвидацию дисбаланса ЦК с противовоспалительного и провоспалительного действием.

3. В дальнейшем планируем изучить влияние предложенной комбинации препаратов на биохимические показатели у пациентов с коморбидной патологией.

Литература

1. Балабаева Н.В., Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Пустовой Ю.Г. Особенности морфологических сдвигов со стороны микроциркуляторного русла у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на фоне туберкулеза легких. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2022; 20(1):80-85. [Balabaeva N.V., Sidorenko Yu.V., Ivanova L.N., Pustovoy Yu.G. Features of morphological changes in the microvasculature in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus against the background of pulmonary tuberculosis. Morphological almanac named after V.G. Kovesnikova. 2022; 20(1):80-85. (In Russ.)]

2. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. Медицинские новости. 2017;9:3-7. [Kashtalyan O.A., Ushakova L.Yu. Cytokines as a universal regulatory system. Medical news. 2017;9:3-7. (In Russ.)]

3. Мезенцева М. В., Стаханов В. А., Захарова М. В., Зотова И. Ф., Трегубова М. И., Шаповал И. М. Цитокины как маркеры развития инфильтративного туберкулеза легких. Инфекция и иммунитет. 2011; 1: 367-372. [Mezentseva M.V., Stakhanov V.A., Zakharova M.V., Zotova I.F., Tregubova M.I., Shapoval I.M. Cytokines as markers of the development of infiltrative pulmonary tuberculosis. Infection and immunity. 2011; 1: 367-372. (In Russ.)] doi.org/10.15789/2220-7619-2011-4-367-372

4. Поварова О.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И. Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения

у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(1):22-29. [Povarova O.A., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I. Medvedev O.S. Metabolic markers and oxidative stress in the pathogenesis of obesity in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):22-29. (In Russ.)] doi: org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29

5. Сарapultцев П.А., Сарapultцев А.П. Стресс и иммунная система. Цитокины и воспаление. 2014; 13 (4): 5-10. [Sarapultsev P.A., Sarapultsev A.P. Stress and the immune system. *Cytokines and inflammation*. 2014; 13 (4): 5-10. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 23107238

6. Сафронов А.Е., Маркелова Е.В. Возможности использования показателей IL-6 и его рецептора в качестве дополнительного критерия распространенности туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. *Медицинская иммунология*. 2009;11(4-5):396. [Safronov A.E., Markelova E.V. Possibility of using IL-6 and its receptor indicators as an additional criterion for the prevalence of respiratory tuberculosis in children and adolescents. *Medical immunology*. 2009;11(4-5):396. (In Russ.)]

7. Сидоренко Ю.В., Балабаева Н.В. Активность системы антиоксидантной защиты у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа на фоне туберкулеза. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2021; 5 (167):27-32. [Sidorenko Yu.V., Balabaeva N.V. Activity of the antioxidant defense system in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes mellitus against the background of tuberculosis. *Problems of environmental and medical genetics and clinical immunology*. 2021; 5 (167):27-32. (In Russ.)]

8. Симбирцев А.С., Толоян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015. № 2. С. 82-98. [Simbirtsev A.S., Totolyan A.A. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2015. No. 2. P. 82-98. (In Russ.)]

9. Щербakov В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):317-323. [Scherbakov V.I., Skosyрева G.A., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in the obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):317-323. (In Russ.)] doi:org/10.14341/omet12863

10. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621. PMID: 29247995; PMCID: PMC5756628.

11. Lella R.K., Sharma C. Eis (enhanced intracellular survival) protein of *Mycobacterium tuberculosis* disturbs the cross regulation of T-cells. *J. Biol. Chem*. 2007;282(26):18671-18675.

12. Nagao K, Inoue N, Suzuki K, et al. The cholesterol metabolite cholest-5-en-3-one alleviates hyperglycemia and hyperinsulinemia in obese (db/db) mice. *Metabolites*. 2021;12(1):26. doi.org/10.3390/metabo12010026

13. Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:703. doi.org/10.3389/fendo.2019.00703

14. Somm E, Henrichot E, Pernin A, et al. Decreased fat mass in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Diabetes*. 2005;54(12):3503-3509. doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3503

Резюме

Балабаева Н.В. Возможности коррекции цитокинового профиля крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа на фоне туберкулеза легких с применением препаратов карбоцистеина и таурина.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа на фоне туберкулеза легких выявлен дисбаланс цитокинов (ЦК) крови в виде существенного повышения концентрации провоспалительных ЦК: IL-1 β в среднем в 2,4 раза ($p < 0,01$), IL-2 в 3,2 раза ($p < 0,001$), ФНО α в 2,8 раза ($p < 0,01$) на фоне относительной недостаточности противовоспалительного ЦК – IL-4, содержание которого в крови увеличилось до 56,4 $\pm$ 2,5 пг/мл, что было больше нормы в среднем в 1,2 раза ($p < 0,05$). Исходя из этого, коэффициенты, отражающие соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были существенно увеличены ($p < 0,01$). Проводимое лечение у пациентов основной группы способствовало в большинстве случаев ликвидации дисбаланса цитокинового профиля крови: содержание IL-1 β составлял 21,2 $\pm$ 1,4 г/мл ($p > 0,05$); ФНО α - 42,7 $\pm$ 2,1 г/мл ($p > 0,05$); IL-4 - 49,6 $\pm$ 1,8 г/мл ($p > 0,05$).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа, туберкулез легких, цитокины, лечение, карбоцистеин, таурин.

Summary

Balabaeva N.V. Possibilities for correcting the cytokine profile of the blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes mellitus against the background of pulmonary tuberculosis using carbocysteine and taurine drugs.

In patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes mellitus against the background of pulmonary tuberculosis, an imbalance of blood cytokines (CK) was detected. A significant increase in the concentration of pro-inflammatory CKs was observed: IL-1 β on average by 2.4 times ($p < 0.01$), IL-2 by 3.2 times ($p < 0.001$), TNF α by 2.8 times ($p < 0.01$). 01) and relative deficiency of anti-inflammatory CK – IL-4. The content of IL-4 in the blood increased to 56.4 $\pm$ 2.5 pg/ml, which was an average of 1.2 times higher than normal ($p < 0.05$). Based on this, the coefficients reflecting the ratio of CK with pro-inflammatory and anti-inflammatory activity were significantly increased ($p < 0.01$). The treatment carried out in patients of the main group contributed in most cases to the elimination of the imbalance in the blood cytokine profile: the content of IL-1 β was 21.2 $\pm$ 1.4 g/ml ($p > 0.05$); TNF α - 42.7 $\pm$ 2.1 g/ml ($p > 0.05$); IL-4 - 49.6 $\pm$ 1.8 g/ml ($p > 0.05$).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, pulmonary tuberculosis, cytokines, treatment, carbocysteine, taurine.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИИ ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

О.А. Бобык¹, С.В. Капранов², Д.В. Тарабцев²

¹ – ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»

² – ГУ «Алчевская городская санитарно-эпидемиологическая
станция» ЛНР

Введение

Сохранение и укрепление здоровья населения является одной из наиболее актуальных и приоритетных социально значимых задач государства и общества. На организм влияет комплекс различных факторов среды жизнедеятельности. Общеизвестно, что здоровье человека на 50-57% зависит от образа жизни [1]. Образ жизни собирательное понятие, которое охватывает проявление материального, социального и духовного бытия в мире и, следовательно, находит свое выражение в его деятельности, интересах, убеждениях, непосредственных потребностях [2, 3]. В соответствии с определением ученых Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, здоровый образ жизни (ЗОЖ) человека — это искусственно сформированный вид жизнедеятельности, обеспечивающий сохранение его здоровья и профилактику заболеваний [4].

ЗОЖ определяет, так называемая «здоровая» модель поведения, которая для конкретных условий уменьшает риск возникновения заболевания [5]. К проявлениям «здоровой» модели поведения относятся: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание, двигательная активность, соблюдение режима дня и т. д.

Таким образом, одним из основных проявлений здорового образа жизни является рациональное питание, которое предусматривает соблюдение режима питания (употребление продуктов ежедневно в одно и то же время), кратности приема продуктов (3-4 раза в сутки) и употребление разнообразных продуктов питания с оптимальным содержанием белков, жиров, углеводов, микроэлементов и витаминов [6-10]. В то же время, в изученной литературе крайне мало ре-

зультатов исследований, посвященных оценке характера питания пациентов с психическими заболеваниями.

Учитывая вышеизложенное, а также то обстоятельство, что организация питания является значимой составной частью образа жизни, представляется важным проведение данной научно-исследовательской работы.

Цель исследования: изучение организации питания пациентов с психическими заболеваниями в сравнении со здоровыми людьми с последующей разработкой профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в Луганской Народной Республике в условиях сложной социально-политической ситуации, сложившейся в регионе. Врачом-психиатром Луганской республиканской клинической психоневрологической больницы на добровольных условиях выполнено анкетирование 1038 взрослых жителей (510 больных психическими заболеваниями и 528 здоровых жителей) в возрасте от 18 до 83 лет. Возрастной и половой состав пациентов и здоровых лиц не имеет существенных отличий. При этом анкетлируемыми лицами в письменной форме было дано согласие на использование анкетных данных в обобщенном виде для последующего использования в научных целях.

Анкета включала всего 67 вопросов и состояла из нескольких разделов, одним из которых (раздел IV) являлись вопросы, характеризующие организацию питания.

При этом для оценки режима питания были использованы результаты ответов на вопросы о кратности питания и количестве приемов пищи. Для оценки полноценности пищевого рациона применялись ответы на вопросы, характеризующие частоту употребления следующих продуктов питания: свежие фрукты и овощи, молоко и молочные продукты, творог и сыр, мясо и мясные продукты, рыба, морепродукты, сладкие продукты (пирожные, торты, печенье, конфеты), мёд, острые продукты и блюда.

По результатам анкетирования все жители распределены на группы: пациенты с психическими заболеваниями и здоровые люди, а также по полу – мужчины и женщины. Проведен расчет удельного веса лиц в зависимости от соответствующих вариантов ответов на вопросы. Сравнение полученных данных выполнено по критерию Стьюдента.

Также, для оценки характера связи между психическим здоровьем и употреблением различных продуктов питания жителями ис-

пользован метод «хи-квадрат» (χ^2). Кроме того, с использованием корреляционного анализа выполнена оценка связи между уровнем материального обеспечения жителей и частотой употребления различных продуктов питания. Для этого были использованы результаты ответов пациентов с психическими заболеваниями и здоровых людей на вопрос о среднем доходе на 1 члена семьи (в месяц): менее 7,5 тыс. рубл., 7,5-15 тыс. рубл., 15-22,5 тыс. рубл., более 22,5 тыс. рубл.

Полученные результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что удельный вес жителей, соблюдающих режим питания, то есть питающихся ежедневно в одно и то же время, среди лиц с различным психическим здоровьем достоверно не отличается и составляет в группах больных психическими заболеваниями – $50,39 \pm 2,21\%$ и здоровых жителей – $52,46 \pm 2,17\%$, в том числе, среди мужчин, соответственно, – $51,52 \pm 3,08\%$ и – $57,41 \pm 2,78\%$, среди женщин – $49,19 \pm 3,19\%$ и – $45,02 \pm 3,43\%$ ($p > 0,05$). В результате проведения корреляционного анализа достоверной связи между уровнем доходов и соблюдением режима питания пациентами с психическими заболеваниями не обнаружено – $r = -0,014$ ($p > 0,05$); в то же время, указанная прямая достоверная связь выявлена среди здоровых лиц, при этом указанная связь слабая – $r = +0,109$ ($p < 0,05$). Процент больных психическими заболеваниями и здоровых лиц, принимающих пищу 1-2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 и более раз в сутки, среди мужчин и женщин существенно не различаются ($p > 0,05$). В результате проведения корреляционного анализа достоверной связи между уровнем доходов и кратностью питания пациентов с психическими заболеваниями, а также здоровых лиц не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, согласно результатам проведенных исследований, значимое влияние режима и кратности питания на психическое здоровье не обнаружено. Также, отсутствуют достаточные основания для утверждения, что наличие психических заболеваний приводит к нарушению режима или недостаточной (менее 3 раз в сутки) кратности питания.

На следующем этапе выполнена оценка употребления пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми лицами различных продуктов питания.

Установлено, что удельных вес лиц, регулярно употреблявших свежие фрукты, овощи и ягоды, достоверно выше среди здоровых людей – $48,30 \pm 2,17\%$, по сравнению с пациентами с психическими забо-

леванниями – $30,98 \pm 2,05\%$, в том числе в группах мужчин – $46,69 \pm 2,80\%$ по сравнению с – $31,05 \pm 2,85\%$ и женщин – $50,71 \pm 3,44\%$ по сравнению с – $30,89 \pm 2,95\%$ ($p < 0,001$). В то же время, лиц, редко употреблявших свежие фрукты, овощи и ягоды, наоборот, больше среди пациентов с психическими заболеваниями – $29,22 \pm 2,01\%$, по сравнению со здоровыми людьми – $10,98 \pm 1,36\%$, в том числе в группах мужчин – $35,61 \pm 2,95\%$ по сравнению с – $11,04 \pm 1,76\%$ и женщин – $22,36 \pm 2,66\%$ по сравнению с – $10,90 \pm 2,15\%$ ($p < 0,001$). Связь между психическим здоровьем и употреблением взрослыми людьми свежих фруктов, овощей и ягод доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2 = 72,574$, среди мужчин – $\chi^2 = 55,514$ и женщин – $\chi^2 = 25,978$ ($p < 0,001$). Данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Употребление свежих фруктов, овощей и ягод пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми людьми (n=1038)

Частота употребления фруктов, овощей и ягод	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		p
	психически здоровые	психически больные	
Общая группа (мужчины + женщины), $\chi^2=72,574$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	0	1,76±0,58	< 0,01
Редко	10,98±1,36	29,22±2,01	< 0,001
Часто	40,72±2,14	38,04±2,15	> 0,05
Регулярно	48,30±2,17	30,98±2,05	< 0,001
Мужчины, $\chi^2=55,514$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	0	1,14±0,65	> 0,05
Редко	11,04±1,76	35,61±2,95	< 0,001
Часто	42,27±2,77	32,20±2,88	< 0,02
Регулярно	46,69±2,80	31,05±2,85	< 0,001
Женщины, $\chi^2=25,978$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	0	2,44±0,98	< 0,02
Редко	10,90±2,15	22,36±2,66	< 0,001
Часто	38,39±3,35	44,31±3,17	> 0,05
Регулярно	50,71±3,44	30,89±2,95	< 0,001

Лиц, которые регулярно употребляли молоко и молочные продукты, больше среди здоровых людей – $36,55 \pm 2,10\%$, по сравнению с пациентами с психическими заболеваниями – $21,77 \pm 1,83\%$, в том

числе в группах мужчин – $34,07 \pm 2,66\%$ по сравнению с – $18,94 \pm 2,41\%$ и женщин – $40,28 \pm 3,38\%$ по сравнению с – $24,80 \pm 2,75\%$ ($p < 0,001$). В то же время, жителей, редко употреблявших молоко и молочные продукты, больше среди пациентов с психическими заболеваниями – $46,86 \pm 2,21\%$, по сравнению со здоровыми людьми – $28,79 \pm 1,97\%$, в том числе в группах мужчин – $48,86 \pm 3,08\%$ по сравнению с – $31,86 \pm 2,62\%$ и женщин – $44,71 \pm 3,17\%$ по сравнению с – $24,17 \pm 2,95\%$ ($p < 0,001$). Связь между психическим здоровьем и употреблением молока и молочных продуктов доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2 = 43,634$, среди мужчин – $\chi^2 = 23,423$ и женщин – $\chi^2 = 23,385$ ($p < 0,001$). Данные в табл. 2.

Таблица 2

Употребление молока и молочных продуктов пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми людьми (n=1038)

Частота употребления молока и молочных продуктов	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		p
	психически здоровые	психически больные	
Общая группа (мужчины + женщины), $\chi^2=43,634$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	2,65±0,70	3,33±0,79	> 0,05
Редко	28,79±1,97	46,86±2,21	< 0,001
Часто	32,01±2,03	28,04±1,99	> 0,05
Регулярно	36,55±2,10	21,77±1,83	< 0,001
Мужчины, $\chi^2=23,423$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	2,84±0,93	3,79±1,17	> 0,05
Редко	31,86±2,62	48,86±3,08	< 0,001
Часто	31,23±2,60	28,41±2,78	> 0,05
Регулярно	34,07±2,66	18,94±2,41	< 0,001
Женщины, $\chi^2=23,385$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	2,37±1,05	2,85±1,06	> 0,05
Редко	24,17±2,95	44,71±3,17	< 0,001
Часто	33,18±3,24	27,64±2,85	> 0,05
Регулярно	40,28±3,38	24,80±2,75	< 0,001

Жителей, регулярно употреблявших творог и сыр, больше среди здоровых людей – $31,44 \pm 2,02\%$, по сравнению с пациентами с психическими заболеваниями – $12,55 \pm 1,47\%$, в том числе в груп-

пах мужчин – $28,71 \pm 2,54\%$ по сравнению с – $10,98 \pm 1,92\%$ и женщин – $35,55 \pm 3,30\%$ по сравнению с – $14,23 \pm 2,23\%$; аналогичная закономерность также характерна для лиц, часто употреблявших эти продукты (p от $<0,05$ до $<0,001$). Лиц, которые редко употребляли творог и сыр, или не употребляли эти продукты, наоборот, больше среди пациентов с психическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми, включая мужчин и женщин (p от $<0,01$ до $<0,001$). Связь между психическим здоровьем и употреблением творога и сыра доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2=101,799$, среди мужчин – $\chi^2=48,906$ и женщин – $\chi^2=57,953$ ($p<0,001$). Данные в табл. 3.

Таблица 3

Употребление творога и сыра пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми людьми (n=1038)

Частота употребления творога и сыра	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		p
	психически здоровые	психически больные	
Общая группа (мужчины + женщины), $\chi^2=101,799$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	1,52±0,53	6,47±1,09	< 0,001
Редко	30,11±2,00	54,12±2,21	< 0,001
Часто	36,93±2,10	26,86±1,96	< 0,001
Регулярно	31,44±2,02	12,55±1,47	< 0,001
Мужчины, $\chi^2=48,906$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	1,89±0,77	7,20±1,59	< 0,01
Редко	33,75±2,66	54,55±3,06	< 0,001
Часто	35,65±2,69	27,27±2,74	< 0,05
Регулярно	28,71±2,54	10,98±1,92	< 0,001
Женщины, $\chi^2=57,953$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	0,95±0,67	5,69±1,48	< 0,01
Редко	24,64±2,97	53,66±3,18	< 0,001
Часто	38,86±3,36	26,42±2,81	< 0,01
Регулярно	35,55±3,30	14,23±2,23	< 0,001

Лиц, которые регулярно употребляли мясо и мясные продукты, больше среди здоровых людей – $57,58 \pm 2,15\%$, по сравнению с пациентами с психическими заболеваниями – $33,53 \pm 2,09\%$, в том числе в группах мужчин – $55,52 \pm 2,79\%$ по сравнению с – $35,61 \pm 2,95\%$

и женщин – $60,66 \pm 3,36\%$ по сравнению с – $31,30 \pm 2,96\%$ ($p < 0,001$). В то же время, жителей, редко употреблявших мясо и мясные продукты, больше среди пациентов с психическими заболеваниями – $27,84 \pm 1,98\%$, по сравнению со здоровыми людьми – $7,20 \pm 1,12\%$, в том числе в группах мужчин – $21,97 \pm 2,55\%$ по сравнению с – $7,89 \pm 1,51\%$ и женщин – $34,15 \pm 3,02\%$ по сравнению с – $6,16 \pm 1,66\%$ ($p < 0,001$). Связь между психическим здоровьем и употреблением мяса и мясных продуктов доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2 = 97,517$, среди мужчин – $\chi^2 = 33,695$ и женщин – $\chi^2 = 63,818$ ($p < 0,001$). Данные в табл. 4.

Таблица 4

Употребление мяса и мясных продуктов пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми людьми (n=1038)

Частота употребления мяса и мясных продуктов	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		р
	психически здоровые	психически больные	
Общая группа (мужчины + женщины), $\chi^2=97,517$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	1,32±0,50	1,77±0,58	> 0,05
Редко	7,20±1,12	27,84±1,98	< 0,001
Часто	33,90±2,06	36,86±2,14	> 0,05
Регулярно	57,58±2,15	33,53±2,09	< 0,001
Мужчины, $\chi^2=33,695$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	1,26±0,63	1,89±0,84	> 0,05
Редко	7,89±1,51	21,97±2,55	< 0,001
Часто	35,33±2,68	40,53±3,02	> 0,05
Регулярно	55,52±2,79	35,61±2,95	< 0,001
Женщины, $\chi^2=63,818$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	1,42±0,82	1,62±0,81	> 0,05
Редко	6,16±1,66	34,15±3,02	< 0,001
Часто	31,76±3,20	32,93±3,00	> 0,05
Регулярно	60,66±3,36	31,30±2,96	< 0,001

Жителей, регулярно употреблявших рыбу и рыбные продукты, больше среди здоровых людей – $33,52 \pm 2,05\%$, по сравнению с пациентами с психическими заболеваниями – $15,88 \pm 1,62\%$, в том числе в группах мужчин – $31,54 \pm 2,61\%$ по сравнению с – $15,91 \pm 2,25\%$ и женщин – $36,49 \pm 3,31\%$ по сравнению с – $15,85 \pm 2,33\%$; аналогичная

закономерность также характерна для лиц, часто употреблявших эти продукты ($p < 0,01$). Лиц, которые редко употребляли рыбу и рыбные продукты, или не употребляли эти продукты, наоборот, больше среди пациентов с психическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми (p от $< 0,05$ до $< 0,001$). Связь между психическим здоровьем и употреблением рыбы и рыбных продуктов доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2 = 89,283$, среди мужчин – $\chi^2 = 44,671$ и женщин – $\chi^2 = 45,073$ ($p < 0,001$). Данные в табл. 5.

Таблица 5

Употребление рыбы и рыбных продуктов пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми людьми (n=1038)

Частота употребления рыбы и рыбных продуктов	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		p
	психически здоровые	психически больные	
Общая группа (мужчины + женщины), $\chi^2=89,283$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	1,33±0,50	3,33±0,79	< 0,05
Редко	23,29±1,84	48,43±2,21	< 0,001
Часто	41,86±2,15	32,35±2,07	< 0,01
Регулярно	33,52±2,05	15,88±1,62	< 0,001
Мужчины, $\chi^2=44,671$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	1,58±0,70	2,65±0,99	> 0,05
Редко	23,03±2,36	47,73±3,07	< 0,001
Часто	43,85±2,79	33,71±2,91	< 0,02
Регулярно	31,54±2,61	15,91±2,25	< 0,001
Женщины, $\chi^2=45,073$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	0,95±0,67	4,07±1,26	< 0,05
Редко	23,70±2,93	49,19±3,19	< 0,001
Часто	38,86±3,36	30,89±2,95	> 0,05
Регулярно	36,49±3,31	15,85±2,33	< 0,001

Лиц, которые регулярно употребляли морепродукты, больше среди здоровых людей – 11,93±1,41%, по сравнению с пациентами с психическими заболеваниями – 3,92±0,86%, в том числе в группах мужчин – 10,73±1,74% по сравнению с – 3,03±1,06% и женщин – 13,74±2,37% по сравнению с – 4,88±1,37%; аналогичная закономерность также характерна для лиц, часто употреблявших

эти продукты ($p < 0,001$). В то же время, жителей, не употреблявших морепродукты, больше среди пациентов с психическими заболеваниями – $38,23 \pm 2,15\%$, по сравнению со здоровыми людьми – $13,64 \pm 1,49\%$, в том числе в группах мужчин – $35,98 \pm 2,95\%$ по сравнению с – $13,88 \pm 1,94\%$ и женщин – $40,65 \pm 3,13\%$ по сравнению с – $13,27 \pm 2,34\%$ ($p < 0,001$). Связь между психическим здоровьем и употреблением морепродуктов доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2 = 111,728$, среди мужчин – $\chi^2 = 52,121$ и женщин – $\chi^2 = 60,616$ ($p < 0,001$). Данные в табл. 6.

Таблица 6

Употребление морепродуктов пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми людьми (n=1038)

Частота употребления морепродуктов	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		p
	психически здоровые	психически больные	
Общая группа (мужчины + женщины), $\chi^2=111,728$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	13,64±1,49	38,23±2,15	< 0,001
Редко	48,67±2,18	46,67±2,21	> 0,05
Часто	25,76±1,90	11,18±1,40	< 0,001
Регулярно	11,93±1,41	3,92±0,86	< 0,001
Мужчины, $\chi^2=52,121$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	13,88±1,94	35,98±2,95	< 0,001
Редко	50,47±2,81	48,11±3,08	> 0,05
Часто	24,92±2,43	12,88±2,06	< 0,001
Регулярно	10,73±1,74	3,03±1,06	< 0,001
Женщины, $\chi^2=60,616$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	13,27±2,34	40,65±3,13	< 0,001
Редко	45,97±3,43	45,12±3,17	> 0,05
Часто	27,02±3,06	9,35±1,86	< 0,001
Регулярно	13,74±2,37	4,88±1,37	< 0,01

В результате проведенных исследований установлено, что в отличие от всех ранее перечисленных продуктов питания, сладкие продукты (конфеты, пирожные т. д.) чаще употребляют пациенты, особенно мужчины, с психическими заболеваниями, чем здоровые люди. Так лиц, которые часто употребляли сладкие продукты, больше среди пациентов с психическими заболеваниями – $43,92 \pm 2,20\%$, по сравнению

со здоровыми людьми – $32,57 \pm 2,04\%$, в том числе в группе мужчин – $46,59 \pm 3,07\%$ по сравнению с – $29,02 \pm 2,55\%$ ($p < 0,001$). Больных мужчин, регулярно употреблявших сладкие продукты, также больше среди пациентов с психическими заболеваниями – $13,64 \pm 2,11\%$, по сравнению со здоровыми – $7,89 \pm 1,51\%$ ($p < 0,05$). В то же время, лиц, редко употреблявших сладкие продукты, наоборот, больше среди здоровых людей – $50,95 \pm 2,18\%$, по сравнению с пациентами с психическими заболеваниями – $36,67 \pm 2,13\%$, в том числе в группе мужчин – $56,15 \pm 2,79\%$ по сравнению с $33,71 \pm 2,91\%$ ($p < 0,001$). В группе женщин подобные закономерности недостоверны ($p > 0,05$). Связь между психическим здоровьем и употреблением сладких продуктов доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2 = 23,016$ и среди мужчин – $\chi^2 = 31,717$ ($p < 0,001$). Данные в табл. 7.

Таблица 7

Употребление сладких продуктов пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми людьми (n=1038)

Частота употребления сладких продуктов	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		p
	психически больные	психически здоровые	
Общая группа (мужчины + женщины), $\chi^2=23,016$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	<u>6,67±1,10</u>	<u>6,82±1,10</u>	> 0,05
Редко	<u>36,67±2,13</u>	<u>50,95±2,18</u>	< 0,001
Часто	<u>43,92±2,20</u>	<u>32,57±2,04</u>	< 0,001
Регулярно	<u>12,74±1,48</u>	<u>9,66±1,29</u>	> 0,05
Мужчины, $\chi^2=31,717$, $p<0,001$, $n=3$			
Не употребляют	<u>6,06±1,47</u>	<u>6,94±1,43</u>	> 0,05
Редко	<u>33,71±2,91</u>	<u>56,15±2,79</u>	< 0,001
Часто	<u>46,59±3,07</u>	<u>29,02±2,55</u>	< 0,001
Регулярно	<u>13,64±2,11</u>	<u>7,89±1,51</u>	< 0,05
Женщины, $\chi^2=0,683$, $p>0,05$, $n=3$			
Не употребляют	<u>7,32±1,66</u>	<u>6,64±1,71</u>	> 0,05
Редко	<u>39,84±3,12</u>	<u>43,13±3,41</u>	> 0,05
Часто	<u>41,05±3,14</u>	<u>37,91±3,34</u>	> 0,05
Регулярно	<u>11,79±2,06</u>	<u>12,32±2,26</u>	> 0,05

Несмотря на то, что сладкие продукты чаще употребляют пациенты с психическими заболеваниями, указанная закономерность не отно-

сится к меду. Лиц, которые часто употребляли мед, больше среди здоровых людей – $21,78 \pm 1,80\%$, по сравнению с пациентами с психическими заболеваниями – $13,73 \pm 1,52\%$, в том числе в группах мужчин – $20,51 \pm 2,27\%$ по сравнению с – $12,12 \pm 2,01\%$ и женщин – $23,70 \pm 2,93\%$ по сравнению с – $15,45 \pm 2,30\%$; аналогичная закономерность также характерна для общей группы лиц (мужчины + женщины), регулярно употреблявших мед – $7,39 \pm 1,14\%$ по сравнению с – $4,51 \pm 0,92\%$ (p от $<0,05$ до $<0,001$). В то же время, жителей, не употреблявших мед, больше среди пациентов с психическими заболеваниями – $25,29 \pm 1,92\%$, по сравнению со здоровыми людьми – $11,17 \pm 1,37\%$, в том числе в группах мужчин – $21,97 \pm 2,55\%$ по сравнению с – $8,83 \pm 1,59\%$ и женщин – $28,86 \pm 2,89\%$ по сравнению с – $14,69 \pm 2,44\%$ ($p < 0,001$). Связь между психическим здоровьем и употреблением меда доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2 = 42,048$, среди мужчин – $\chi^2 = 24,397$ и женщин – $\chi^2 = 16,733$ ($p < 0,001$).

Таблица 8

Употребление острых продуктов и блюд пациентами с психическими заболеваниями и здоровыми людьми (n=1038)

Частота употребления острых продуктов и блюд	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		p
	психически здоровые	психически больные	
Общая группа (мужчины + женщины), $\chi^2=13,225$, $p<0,01$, $n=3$			
Не употребляют	12,12±1,42	19,80±1,76	< 0,001
Редко	47,54±2,17	40,39±2,17	< 0,05
Часто	29,92±1,99	30,79±2,04	> 0,05
Регулярно	10,42±1,33	9,02±1,27	> 0,05
Мужчины, $\chi^2=9,062$, $p<0,05$, $n=3$			
Не употребляют	10,41±1,72	16,67±2,29	< 0,05
Редко	47,32±2,80	36,36±2,96	< 0,01
Часто	32,18±2,62	35,99±2,95	> 0,05
Регулярно	10,09±1,69	10,98±1,92	> 0,05
Женщины, $\chi^2=6,629$, $p > 0,05$, $n=3$			
Не употребляют	14,69±2,44	23,17±2,69	< 0,02
Редко	47,87±3,44	44,72±3,17	> 0,05
Часто	26,54±3,04	25,20±2,77	> 0,05
Регулярно	10,90±1,15	6,91±1,62	> 0,05

На заключительном этапе оценки употребления различных продуктов питания установлено, что лиц, которые не употребляли острые продукты и блюда, больше среди пациентов с психическими заболеваниями – $19,80 \pm 1,76\%$, чем среди здоровых людей – $12,12 \pm 1,42\%$, в том числе в группах мужчин – $16,67 \pm 2,29\%$ по сравнению с – $10,41 \pm 1,72\%$ и женщин – $23,17 \pm 2,69\%$ по сравнению с – $14,69 \pm 2,44\%$ (p от $<0,05$ до $<0,001$). Связь между психическим здоровьем и употреблением острых продуктов и блюд доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2=13,225$ ($p<0,01$) и среди мужчин – $\chi^2=9,062$ ($p<0,05$).

Таким образом, согласно результатам проведенных исследований, пациенты с психическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми значительно реже употребляют основные продукты питания: свежие фрукты, овощи и ягоды, молоко и молочные продукты, творог и сыр, мясо и мясные продукты, рыбу и рыбные продукты, морепродукты, а также мед, содержащие важные для организма вещества – белки, жиры, углеводы, микроэлементы и витамины. С целью установления причин более редкого употребления указанных продуктов пациентами с психическими заболеваниями, нами выполнена сравнительная оценка уровней доходов семей, в которых проживают данные пациенты и здоровые люди.

Установлено, что семей с очень низкими доходами (менее 7,5 тыс. рубл. на 1 члена семьи) в 2,7 раза больше в тех случаях, когда членами семей являются пациенты с психическими заболеваниями, по сравнению с семьями, где проживают здоровые люди ($p<0,001$). В то же время, для семей с психически здоровыми людьми, по сравнению с семьями, в которых проживали пациенты с психическими заболеваниями, в значительной степени более характерен высокий уровень дохода (более 22,5 тыс. рубл. на 1 члена семьи), выявленные различия в 5,5 раза достоверны ($p<0,001$). Связь между психическим здоровьем и уровнем доходов на 1 члена семьи доказана с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) – $\chi^2=149,006$, среди мужчин – $\chi^2=70,055$ и женщин – $\chi^2=76,072$ ($p<0,001$).

Таким образом, для семей с психически больными людьми по сравнению с психически здоровыми, характерны более низкие доходы, более низкий уровень жизни, а, следовательно, не высокая покупательная способность в приобретении продуктов питания.

На заключительном этапе с использованием корреляционно-го анализа выполнена оценка связи между уровнем доходов жи-

телей и частотой употребления различных продуктов питания. В результате установлена слабая прямая достоверная корреляционная связь между доходами на 1 члена семьи, в которых проживают пациенты с психическими заболеваниями, и кратностью употребления следующих продуктов питания: свежие фрукты, овощи и ягоды – $r=+0,148$, молоко и молочные продукты – $r=+0,097$, творог и сыр – $r=+0,141$, мясо и мясные продукты – $r=+0,229$, рыба и рыбные продукты – $r=+0,132$, морепродукты – $r=+0,193$, мед – $r=+0,119$, а также острые продукты и блюда – $r=+0,171$ ($p<0,05$). В то же время, в семьях с психически здоровыми людьми, достоверная связь между доходами на 1 члена семьи и кратностью употребления продуктов питания выявлено только в отношении мяса и мясных продуктов – $r=+0,130$ ($p<0,05$). А в отношении остальных продуктов достоверная связь не обнаружена ($p>0,05$).

Полученные результаты исследований свидетельствуют о недостаточном употреблении основных продуктов питания пациентами с психическими заболеваниями в связи с низкими доходами.

В то же время, уровень доходов существенно не отражается на решении вопроса приобретения и употребления пациентами с психическими заболеваниями сладких продуктов (пирожные, торты, печенье, конфеты и т. д.), за исключением меда, то есть указанные лица отдают первоочередное предпочтение этим продуктам. По нашему мнению, сладкие продукты оказывают положительное влияние на психологическое состояние, настроение больных с психическими заболеваниями и употребление сладостей может рассматриваться как одно из проявлений компенсации отклонений в душевном равновесии людей. Мед реже употребляют пациенты с психическими заболеваниями, чем здоровые люди, по-видимому, в связи со значительной стоимостью этого продукта при низких доходах больных людей.

По нашему мнению, лиц, которые не употребляли острые продукты и блюда, больше среди пациентов с психическими заболеваниями, чем среди здоровых людей в связи с тем, что острые блюда и продукты обладают возбуждающим, раздражающим действием на организм, что нежелательно при наличии данной патологии.

Выводы

1. Пациенты с психическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми значительно реже употребляют основные продукты питания: свежие фрукты, овощи и ягоды, молоко и молочные продукты, творог и сыр, мясо и мясные продукты,

рыбу и рыбные продукты, морепродукты, а также мед, содержащие важные для организма вещества – белки, жиры, углеводы, микроэлементы и витамины.

2. Для семей с психически больными людьми по сравнению с психически здоровыми, характерны более низкие доходы, более низкий уровень жизни, а, следовательно, не высокая покупательная способность в приобретении продуктов питания.

3. Установлена слабая прямая достоверная корреляционная связь между доходами на 1 члена семьи, в которых проживают пациенты с психическими заболеваниями, и кратностью употребления свежих фруктов, овощей и ягод, молока и молочных продуктов, творога и сыра, мяса и мясных продуктов, рыбы и рыбных продуктов, морепродуктов и меда.

4. В отличие от всех ранее перечисленных продуктов питания, сладкие продукты (конфеты, пирожные т. д.) чаще употребляют пациенты, особенно мужчины, с психическими заболеваниями, чем здоровые люди. Очевидно, сладкие продукты оказывают положительное влияние на психологическое состояние, настроение больных с психическими заболеваниями и употребление сладостей может рассматриваться как одно из проявлений компенсации отклонений в душевном равновесии людей.

5. Лиц, которые не употребляли острые продукты и блюда, больше среди пациентов с психическими заболеваниями, чем среди здоровых людей в связи с тем, что острые блюда и продукты обладают возбуждающим, раздражающим действием на организм.

6. Полученные результаты исследований свидетельствуют о прямой зависимости употребления основных продуктов питания пациентами с психическими заболеваниями от уровня доходов. В связи с тем, что уровни доходов граждан разных категорий определяются на государственном уровне, пациентам с психическими заболеваниями представляется затруднительным повлиять на данный экономических фактор среды жизнедеятельности.

В то же время, по тем проявлениям образа жизни, которые полностью зависят о воли человека – соблюдение режима дня и кратность питания, пациенты с психическими заболеваниями в среднем существенно не отличаются от здоровых людей.

Рекомендации

Учитывая недостаточное употребление основных продуктов пи-

тания пациентами с психическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми, необходимо на государственном уровне принятие решения улучшения питания лиц с указанной патологией путем увеличения доходов на содержание или предоставления наиболее необходимых продуктов по определенной схеме.

Литература

1. Лисицин Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с 512. [Lisicin Yu.P. Public health and healthcare. M.: GEOTAR-Media, 2010. p.512. (In Russ.))] ISBN 978-5-9704-1403-3

2. Спиридонова Т. К., Калинина Г. В., Комина Д. С. Исследование понятия «образ жизни» для стратегических целей социального развития. Вестник Российского университета кооперации. 2018;1(31):67-71. [Spiridonova TK, Kalinina GV, Komina DS. Study of the concept of "lifestyle" for the strategic goals of social development. Vestnik Rossijskogo universiteta kooperacii. 2018;1(31):67-71. (In Russ.))]

3. Рахматов А. А. Научные основы здорового образа жизни. Образование и воспитание. 2016;2(7):5-7. [Rahmatov AA. The Scientific Basis for a Healthy Lifestyle. Obrazovanie i vospitanie. 2016;2(7):5-7. (In Russ.))]

4. Агарков В. И., Евтушенко Е. И., Студзинский О. Г., и др. Эпидемиология и детерминизм психических расстройств населения урбанизированного региона. Донецк: «ДОНПРИНТ», 2013. с.312. [Agarkov VI, Evtushenko EI, Studzinskij OG, et al. Epidemiology and determinism of mental disorders in the population of an urbanized region. Doneck: «DONPRINT», 2013. p.312. (In Russ.))] ISBN 978-617-638-156-3.

5. Петраш М. Д., Муртазина И. Р. Понятие «здоровый образ жизни» в психологических исследованиях. Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология и педагогика. 2018;8(2):152-165. [Petrash MD, Murtazina IR. The concept of "healthy lifestyle" in psychological research. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Psihologiya i pedagogika. 2018;8(2):152-165. (In Russ.))] doi.org/10.21638/11701/spbu16.2018.204

6. Ульянова О. В. Особенности питания больных при психоневрологической патологии. Молодой ученый. 2016;20(124):96-104. [Ul'yanova OV. Features of nutrition of patients with neuropsychiatric pathology. Molodoj uchenyj. 2016;20(124):96-104. (In Russ.))]

7. Куташов В. А. Связь психофизиологических факторов с расстройствами вегетативной нервной системы. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2016;3:63-66. [Kutashov VA. Relationship of psychophysiological factors with disorders of the autonomic nervous system. Vestnik neurologii, psikiatrii i nejrohirurgii. 2016;3:63-66. (In Russ.))] doi: 26620395

8. Ульянова О. В. К вопросу о рациональном питании пациентов психоневрологического профиля. Молодой ученый. 2016;19(123):184-187. [Ul'yanova

OV. To the question of rational nutrition of patients with psycho-neurological profile. *Molodoy uchenyj*. 2016;19(123):184-187. (In Russ.)]

9. Солодовникова М. Питание и психологическое состояние: связь установлена, идея пока непопулярна. *Милосердие.ru*. <https://www.miloserdie.ru> (22 июня 2016). [Solodovnikova M. Nutrition and mental state: the connection is established, the idea is still unpopular. (In Russ.)]

10. Куташов В. А., Немых Л. С., Неретина Т. И. Медико-психологическая реабилитация лиц, страдающих психическими расстройствами. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2016;19(1):42-46. [Kutashov VA, Nemyh LS, Neretina TI. Medical and psychological rehabilitation of persons suffering from mental disorders. *Prikladnyye informacionnye aspekty mediciny*. 2016;19(1):42-46. (In Russ.)]

Резюме

Бобык О. А., Капранов С. В., Тарабцев Д. В. Сравнительный анализ организации питания пациентов с психическими заболеваниями и здоровых людей.

Выполнен сравнительный анализ организации питания пациентов с психическими заболеваниями и здоровых людей. На добровольных условиях выполнено анкетирование 1038 взрослых жителей (510 больных психическими заболеваниями и 528 здоровых жителей) в возрасте от 18 до 83 лет. Установлено, что пациенты с психическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми значительно реже употребляют основные продукты питания: свежие фрукты, овощи и ягоды, молоко и молочные продукты, творог и сыр, мясо и мясные продукты, рыбу и рыбные продукты, морепродукты, а также мед, содержащие важные для организма вещества – белки, жиры, углеводы, микроэлементы и витамины. Для семей с психически больными людьми по сравнению с психически здоровыми, характерны более низкие доходы, более низкий уровень жизни, а, следовательно, не высокая покупательная способность в приобретении продуктов питания. Установлена слабая прямая достоверная корреляционная связь между доходами на 1 члена семьи, в которых проживают пациенты с психическими заболеваниями, и кратностью употребления свежих фруктов, овощей и ягод, молока и молочных продуктов, творога и сыра, мяса и мясных продуктов, рыбы и рыбных продуктов, морепродуктов и меда. В отличие от всех ранее перечисленных продуктов питания, сладкие продукты (конфеты, пирожные т. д.) чаще употребляют пациенты, особенно мужчины, с психическими заболеваниями, чем здоровые люди. Очевидно, сладкие продукты оказывают положительное влияние на психологическое состояние, настроение больных с психическими заболеваниями и употребление сладостей может рассматриваться как одно из проявлений компенсации отклонений в душевном равновесии людей. Полученные результаты исследований свидетельствуют о прямой зависимости употребления основных продуктов питания пациентами с психическими заболеваниями от уровня доходов. Предложены практические рекомендации по данной проблеме.

Ключевые слова: пациенты с психическими заболеваниями, образ жизни, сбалансированное питание, уровень доходов.

Summary

Bobuk O. A., Kapranov S. V., Tarabtsev D. V. *Comparative analysis of the organization of nutrition in patients with mental illness and healthy people.*

A comparative analysis of the organization of nutrition in patients with mental illness and healthy people was carried out. On a voluntary basis, a survey of 1038 adult residents (510 mentally ill and 528 healthy residents) aged 18 to 83 years was completed. It has been established that patients with mental illness, compared with healthy people, are much less likely to consume basic foods: fresh fruits, vegetables and berries, milk and dairy products, cottage cheese and cheese, meat and meat products, fish and fish products, seafood, and honey. containing substances important for the body - proteins, fats, carbohydrates, trace elements and vitamins. Families with mentally ill people, compared with mentally healthy people, are characterized by lower incomes, a lower standard of living, and, consequently, a low purchasing power in purchasing food. A weak direct significant correlation was established between the income per 1 member of the family in which patients with mental illness live and the frequency of consumption of fresh fruits, vegetables and berries, milk and dairy products, cottage cheese and cheese, meat and meat products, fish and fish products, seafood and honey. Unlike all previously listed foods, sugary foods (sweets, cakes, etc.) are consumed more often by patients, especially men, with mental illness than by healthy people. Obviously, sweet foods have a positive effect on the psychological state, the mood of patients with mental illness, and the use of sweets can be considered as one of the manifestations of compensation for deviations in the mental balance of people. The results of the studies indicate a direct relationship between the consumption of staple foods by patients with mental illness and the level of income. Practical recommendations on this problem are offered.

Key words: patients with mental illness, lifestyle, balanced diet, income level.

**АНАЛИЗ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У
ИНВАЛИДОВ ВСЛЕДСТВИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА**

**С.М. Дюбанов¹, И.Л. Выприцкая¹, В.Г. Полякова¹,
Е.В. Назина¹, Л.С. Клишина¹, В.В. Баранова²**

*¹ГУ «Луганский республиканский центр медико-социальной
экспертизы» ЛНР*

*²ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

На фоне общей тенденции снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза в мире (127 случаев на 100 тыс в 2020г и 142 случаев на 100 тыс. населения в 2016 г.), туберкулез даже в период пандемии COVID -19 остается важной медико-социальной проблемой [1, 2]. В Российской Федерации регистрируются быстрые темпы снижения заболеваемость, в 1,7 раза за 5 лет, (53,3 случаев на 100 тыс. населения в 2016г., 32,0 случаев на 100 тыс. населения в 2020г.). Динамика эпидемических показателей, отражающая ситуацию по туберкулезу коррелируют с уровнем инвалидность среди пациентов. На этом фоне первичный выход на инвалидность вследствие туберкулеза в РФ составил в 2020г. 0,8 на 10 тыс. (1,4 случая на 10 тыс в 2016 г.) [3]. На территории Луганской Народной Республики зарегистрированы аналогичные тенденции снижения основных эпидемических показателей в период пандемии COVID – 19, в том числе, из-за нарушения принципов профилактики работы по раннему выявлению туберкулеза среди населения. Так, заболеваемость составила 40,4 случаев на 100 тыс. населения в 2020 (68,2 случаев на 100 тыс. населения в 2016 г); первичный выход на инвалидность составил в 2020 г. – 1,8 на 10 тыс. взрослого населения (в 2016г. – 3,3 на 10 тыс.).

Среди проблем современной фтизиатрии вопросы инвалидности и реабилитации занимает особое место. Это связано не только с распространенностью данного заболевания, но и с преобладанием среди заболевших лиц трудоспособного возраста у которых снижается качество жизни и страдает социальный статус. Поэтому реабилитация больных туберкулезом – важная медико-социальная

проблема, в которой тесно переплетаются вопросы медицинской, социальной и трудовой реабилитации [4, 5].

Комитет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) еще в 1980 дал определение медицинской реабилитации – как активного процесса, целью которого является достижение полного восстановления нарушенных, вследствие заболевания физического, психического и социального потенциала инвалида и наиболее адекватная интеграция его в обществе [6]. Акцентируется внимание на комплексном и всестороннем подходе к восстановительному лечению, представляющему медико-социально-психологическую проблему [7]. Одним из путей ее решения является не только лечение пациента и обеспечение его эпидемиологической безопасности в обществе, но полноценность реализации объема реабилитационных мероприятий [8]. Конечной целью лечения больного является восстановление его соматического и психического здоровья, позволяющее добиться всестороннего улучшения качества жизни [9]. К важнейшим принципам медицинской реабилитации следует отнести непрерывность, индивидуальность, многокомпонентность, этапность и систематический контроль [11, 13, 14]. В ходе реабилитации больного должны широко использоваться немедикаментозные средства и методы лечения, в том числе физические тренировки, физиотерапия, массаж и психотерапия [11, 12, 15]. По данным специалистов Российской Федерации медицинская эффективность лечения больных туберкулезом напрямую зависит от дополнительной социальной помощи больным туберкулезом, так как это позволяет сэкономить прямые затраты на химиотерапию за счет сокращения повторных курсов лечения и мотивирует больных к соблюдению режима [10]. Но на сегодняшний день, наряду с признанием социальной значимости борьбы с туберкулезом, реабилитация больных с данной патологией осуществляется почти исключительно системой здравоохранения при недостаточном взаимодействии с другими социальными институтами. В результате остается недостаточно эффективной социальная адаптация и реабилитация больных туберкулезом по возвращению их с активной жизненной позицией в современное общество [16]. Так как реабилитация инвалидов – это система и процесс полного или частичного восстановления способностей инвалидов к бытовой, профессиональной и иной деятельности каждому инвалиду выдается инди-

видуальная программа реабилитации (ИПР) с отражением в ней всех необходимых реабилитационных мероприятий.

Целью работы было проанализировать выполнение реабилитационных мероприятий, рекомендованных в ИПР лиц признанным инвалидами вследствие туберкулеза.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ реабилитационных мероприятий, по данным индивидуальных программ реабилитации (ИПР), рекомендованных 1664 инвалидам вследствие туберкулеза специализированной фтизиопульмонологической МСЭК г. Луганска за 2019-2021 годы.

Полученные результаты и их обсуждение

Реабилитационный прогноз при туберкулезе определяет ряд факторов: степень тяжести заболевания, своевременность и качество лечения, общее состояние больного, его желание вернуться к полноценной жизни, соблюдение всех рекомендаций врача. Эффективность реабилитационных мероприятий зависит от полноты их выполнения, к сожалению, за анализируемый период по ряду причин сохраняется тенденция выполнения чуть более половины ИПР (таблица 1).

Таблица 1

Анализ полноты выполнения ИПР за 2019-2021 г., (%)

	2019г.	2020г.	2021г.
Признано инвалидами	642	591	431
Составлено ИПР	642	591	431
Выполнение ИПР:			
в полном объеме	59,1%	61,4%	57,2%
частично	37,0%	36,6%	38,3%
не выполнено	18 (3,8%)	9 (2,0%)	7 (1,9%)

При проведении грамотных реабилитационных мероприятий, можно добиться физического здоровья, предотвращения рецидива заболевания и полного или частичного восстановления трудоспособности за 1 - 2 года. Всем инвалидам, проходящим освидетельствование на специализированной фтизиопульмонологической МСЭК, даются рекомендации по медицинской реабилитации. Их выполнение у инвалидов вследствие туберкулеза является основой лечебных мероприятий пациента туберкулезом и стабильно регистрируется на высоком уровне – около 90% за 2019 – 2021г. (таблица 2).

Таблица 2

Выполнение рекомендаций по медицинской реабилитации (в %)

Медицинская реабилитация	2019г.	2020г.	2021г.
Всего:	90,0	92,8	90,2
в т.ч. восстановительная терапия в стационарных условиях	81,7	86,9	79,6
реконструктивная операция	33,3	20,0	0
амбулаторное лечение	89,1	92,1	90,0

Не проведено стационарное лечение в 2021г. каждому пятому больному (21,1% случаев), в 2020г. – 13,0%, в 2019г. – 16,6. Основной проблемой было отказ от лечения в стационаре по различным личным причинам пациента: в 2021г. 81,2%, 2020г. – 76,1%, 2019г. – 85,7%. В 2021г. были госпитализированы, но в течение короткого срока пребывания в стационаре выписаны за нарушение больничного режима (в основном за пьянство в отделении) – 18,8%, в 2020г. – 23,9%, в 2019г. – 14,3% соответственно.

Таким образом, более чем в 75% случаев причинами частично-го выполнения и невыполнения медицинской реабилитации были отказ от лечения в стационаре. Часть пациентов самовольно покидают отделение, так как не выдерживают длительности основного курса лечения. Около 20% больных были выписаны досрочно из стационара за нарушение больничного режима (в основном из-за пьянства в отделении, употребления наркотиков).

Следующей причиной было уклонение больных от дальнейшего приема антибактериальных препаратов в фазе продолжения на амбулаторном этапе лечения, что в ряде случаев нивелирует достигнутый ранее терапевтический эффект и является причиной рецидивов туберкулеза и формирования мультирезистентных и полихимиорезистентных форм туберкулеза. Не выполнено амбулаторное лечение в 2021г. – в 10,0% случаях, в 2020г. – 7,8%, в 2019г. – 10,9% по различным причинам (таблица 3).

Таблица 3

Причины невыполнения рекомендаций по амбулаторному лечению, (%)

Причина	2019г.	2020г.	2021г.
Вредные привычки	33,4	50,0	50,0
Выезд на заработки за пределы ЛНР	52,9	25,0	33,3
Частое отсутствие по месту проживания	13,7	25,0	16,7

В 2021 году каждому второму инвалиду (50,0% в 2021г., 2020г. – 50,0%, 2019г - 33,4%) провести амбулаторное лечение не представлялось возможным из-за наличия у больных вредных привычек (пьянство, наркомания). У каждого третьего пациента в 2021 г (33,3% случаев) амбулаторное лечение не проведено в связи с выездом больных на заработки, в 2020г. – 25,0%, в 2019г. – 52,9%, соответственно. В 2021 году в 16,7% случаях инвалидов привлечь к амбулаторному лечению не представлялось возможным ввиду их частого отсутствия по месту регистрации (в 2020г. – 25,0%, в 2019г. – 13,7%). Перечисленные выше причины подчеркивают, что туберкулез остается болезнью социальных проблем среди дезадаптированных слоев населения.

Профессиональный аспект реабилитации затрагивает вопросы трудоустройства, профессионального обучения и переобучения, определения трудоспособности больных и инвалидов. Профессиональное обучение было рекомендовано в единичных случаях, поскольку основная масса инвалидов вследствие туберкулеза профессию уже имели. Основной причиной невыполнения профессиональной реабилитации является нежелание самих инвалидов приобретать новую профессию (таблице 4).

Таблица 4

Выполнение рекомендаций по трудовой реабилитации, (%).

	2019г.	2020г.	2021г.
Всего,	11,5	10,6	15,0
в том числе:			
Рациональное трудоустройство по месту работы	50,0	30,0	66,7
Рациональное трудоустройство через РЦЗ	5,1	2,7	2,8
Работу нашли самостоятельно	2,5	4,0	5,6

Трудовая реабилитация в 2021г. выполнена на 15%, в 2020г. на 10,6%, в 2019г. – на 11,5%. То есть трудоустроено всего в 2021г. всего 8,5%, 2020г. – 8,0%, 2019г. – 7,6%.

Причины невыполнения по трудоустройству:

- нет вакансий по месту работы: 2021г. – 11,1%, 2020г. – 20,0%, 2019г. – 37,5%;
- отказ от работы в предложенных условиях (низкая зарплата) по месту основной работы: 2021 году – 11,1%, 2020г. – 70,0%, 2019г. – 12,5%;
- ликвидация предприятия: в 2021г. – 11,1%, 2020-19гг. – 0.

- нет вакансий в Республиканском центре занятости по имеющейся специальности: 2021 – 53,8%, 2020г. – 63,0%, 2019г. – 40%;
- отказ от работы в предложенных условиях (низкая зарплата, удаленность от места жительства): 2021г. – 30,8%, 2020г. – 29,6%, 2019г. – 40%;
- не обращались по поводу трудоустройства в 2021г. – 76,1%, 2020г. – 58,6%, 2019г. – 72,1%.

Среди больных туберкулезом, значительная часть пациентов трудоспособного возраста и до заболевания не имели постоянной работы, и после определения группы инвалидности, у них не было заинтересованности в своем трудоустройстве. Значительный удельный вес среди больных туберкулезом составляют лица асоциального поведения и образа жизни, имеющих отрицательную установку на труд. Поэтому, отказались от направления в РЦЗ еще на этапе составления ИПР в 2021г. – 42,3%, в 2020г. – 50,0%, 2019г. – 35,8%.

Социальная реабилитация подразумевает возвращение человека к общественной и бытовой жизни, психологическую адаптацию и возвращение навыков самообслуживания. Социально-бытовая реабилитация инвалидов дополняется использованием средств бытовой реабилитации, представляемых инвалиду средств передвижения (коляски, комнатные ходунки, костыли и др.), спецтранспорта, обустройство жилья, социальные услуги. В зависимости от типов проблем на сегодня применяется сразу несколько основных видов восстановления. В первую очередь это формирование у пациента новых навыков для полноценной жизни, а также помощь в организации быта и ведении домашнего хозяйства. Это особенно актуально в отношении больных с туберкулезом опорно-двигательного аппарата, который может сопровождаться различной степени ограничениями жизнедеятельности больного.

Технические средства реабилитации были рекомендованы в 2021 году 37 инвалидам, в 2020г. – 53 инвалидам, в 2019г. – 58 инвалидам. Обеспечение инвалидов техническими средствами реабилитации в большем объеме выполнено для инвалидов I группы: полностью обеспечено в УСЗН в 2021г. – 37,8% (14 чел.), в 2020г. – 32,1% (17 чел.), в 2019г. – 32,8% (19 чел.) (таблице 5).

Всего в ИПР, возвращенных в 2021г., было рекомендовано 93 единицы технических средств, выдано в УСЗН – 49,5% (46 единиц), в 2020г. была рекомендована 121 единица технических средств,

выдано в УТСЗН – 43,0% (52 единицы). В ИПР, возвращенных в 2019г., было рекомендовано 136 единиц технических средств, выдано – 41,9% (57 единиц). Виды технических средств реабилитации, выданные в УСЗН, представлены в таблице 6.

Таблица 5

Обеспечение техническими средствами.

Группы инвалидности	2019 г.		2020 г.		2021 г.	
	рекомендовано (абс. ч.)	выполнено, (%)	рекомендовано (абс. ч.)	выполнено, (%)	рекомендовано (абс. ч.)	выполнено, (%)
I	9	22,2%	10	70,0%	3	66,7%
II	35	37,1%	31	25,8%	19	47,4%
III	14	28,6%	12	16,7%	15	20,0%

Таблица 6

Виды технических средств, выданных в УСЗН.

Рекомендуемые технические средства	2019 г.		2020 г.		2021 г.	
	рекомендовано (абс. ч.)	выполнено (в %)	рекомендовано (абс. ч.)	выполнено (в %)	рекомендовано (абс. ч.)	выполнено (в %)
Трость	35	45,7%	34	50,0%	23	47,8%
Костыли	25	56,0%	22	72,7%	12	66,7%
Ходунки	3	33,3%	-	-	-	-
Ортез на сустав	2	0	1	0	1	100%
Ортопедическая обувь, пар	50	32,0%	46	34,8%	36	38,9%
Ортопедические стельки	-	-	-	-	1	0
Корсет	19	42,1%	11	9,1%	15	53,3%
протез на н/конечность	-	-	2	50,0%	2	100%
набор чехлов на культю н/конечности	-	-	2	50,0%	2	100%
мобильный телефон для письменного общения	2	100%	3	0	1	0

Не выполнены рекомендации по обеспечению техническими средствами реабилитации в 2021г. у 62,3%, в 2020г. – у 67,9%, в 2019г. – у 67,2%.

Причины невыполнения следующие:

- не обеспечили в УСЗН в 2021г. – 34,8% (8 чел.), в 2020г. – 36,1% (13 чел.), 2019г. – 51,3% (20 чел.);

- за техническими средствами не обращались в 2021г. – 65,8% (15 чел.), 2020г. – 63,9% (23 чел.), 2019г. – 48,7% (19 чел.)

Основной причиной невыполнения рекомендаций по обеспечению техническими средствами реабилитации является отсутствие желания у инвалидов обращаться за техническими средствами в УТСЗН (более 50%).

Профессиональная, социально-экономическая реабилитация инвалидов вследствие туберкулеза реализуется не только медицинскими учреждениями, но и органами соцобеспечения, являясь многогранным процессом восстановления здоровья человека и реинтеграции его в трудовую и социальную жизнь (таблице 7).

Таблица 7

Показатели реабилитации инвалидов

	2019г.	2020г.	2021г.
Суммарная	52,8%	45,3%	55,3%
Частичная	49,7%	43,0%	51,5%
Полная	17,2%	16,3%	21,4%

Выводы

Таким образом, для всех пациентов, признанных инвалидами в 100% случаев были составлены индивидуальная программа реабилитации (ИПР). Количество ИПР выполненных в полном объеме составляет более 55%.

Более чем в 90,0% случаев регистрировалось выполнение рекомендаций по медицинской реабилитации. Основными причинами, препятствующими полной медицинской реабилитации, являются в 56,3 % случаях недостаточная эффективность лечения больных, наличие у больных туберкулезом в 25,6 % случаев тяжелых сопутствующих заболеваний (хронический алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция и др.). Выполнены рекомендации по трудовой реабилитации только в 15 % случаев среди инвалидов, нуждающихся в трудоустройстве. Невыполнение рекомендаций по трудовой ре-

билитации в среднем в 50% случаях регистрировалось из-за отсутствия вакансий в центрах занятости населения и в 70% обусловлено нежеланием самих больных заниматься трудоустройством из-за отрицательной трудовой направленности.

Литература

1. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: WHO; 2017; Licence: CC BY-NC-SA; 262p.
2. *Global tuberculosis report: 2021*. WHO. 2021; Licence: 57p.
3. Бородин Г.Л., Антонова Н.П., Сороковик Ю.А. Медицинская реабилитация пациентов с туберкулезом органов дыхания. Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы пульмонологии». Медицинская панорама. 2014; №7 (151): 55-56 [Borodina G.L., Antonova N.P., Sorokovik Yu.A. Medical rehabilitation of patients with respiratory tuberculosis. Materials of the republican scientific and practical conference with international participation "Actual problems of pulmonology". Medical panorama. 2014; №7 (151): 55-56 (In Russ.)].
4. Рябokon А.Г., Божков И.А., Владимiрова О.Н., Корнева Н.В. Медико-социальные последствия социально-опасных заболеваний: COVID-19, туберкулез и ВИЧ-инфекция Материалы VI ежегодной межрегиональной научно-практической конференции «Междисциплинарный альянс. Межведомственное и междисциплинарное взаимодействие при оценке здоровья и жизнедеятельности». СПб; 2021: [элект. ресурс] [Ryabokon A.G., Bozhkov I.A., Vladimirova O.N., Korneva N.V. Medical and social consequences of socially dangerous diseases: COVID-19, tuberculosis and HIV infection Materials of the VI annual interregional scientific and practical conference "Interdisciplinary Alliance. Interdepartmental and interdisciplinary interaction in the assessment of health and vital activity". St. Petersburg; 2021. (In Russ.)].
5. Шuрыгина Ю.Ю. Об особенностях организации социально-медицинской реабилитации. Поволжский торгово-экономический журнал. 2019; № 6: 104-115. [Shurygina Yu. Yu. About the peculiarities of the organization of social and medical rehabilitation. Volga Trade and Economic Journal. 2019; № 6: 104-115. (In Russ.)].
6. NLM classification: W 15. Международной классификации нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности (МКН) 54-я сессия ассамблеи ВОЗ (резолюция WHA54.21). World Health Organization. 2001; 351 с. [International Classification of Disorders, Disability and Social Disability (ICN). 54th Session of the WHO Assembly (resolution WHA54.21) (In Russ.)].
7. Saranchuk P., Makakole L., Goemaere E. Development of indicators and instruments for advocacy, communication and social mobilisation in tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. Abstract book. 38th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). 2007; 11:S250-251.

8. Рублева Н.В. Лечение и возможности реабилитации больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в стационаре. Материалы 1 го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров» под ред. П.К. Яблонского. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. Спб.; 2012; 34-36. [Rubleva N.V. Treatment and rehabilitation possibilities of patients with fibrotic-cavernous pulmonary tuberculosis in a hospital. Materials of the 1st Congress of the Association "National Association of Phthisiologists" edited by P.K. Yablonsky. Actual problems and prospects for the development of the tuberculosis service in the Russian Federation. St. Petersburg; 2012; 34-36 (In Russ.).]

9. Николаева Л.Ф. Основы медико-социальной реабилитации. Медицинская реабилитация. Под редакцией акад. В.М Боголюбова. Пермь: Звезда; 1998; Т.1.: 6-34. [(In Russ.)]

10. Богородская Е.М., Алексеева В.М., Агапова В.А. Экономическая эффективность социальной помощи больным туберкулеза. Материалы IX Съезда фтизиатров России. Туберкулез и болезни легких. 2011; №4: 57-58. [Bogorodskaya E.M., Alekseeva V.M., Agapova V.A. Economic efficiency of social assistance to tuberculosis patients. Materials of the IX Congress of Phthisiologists of Russia. Tuberculosis and lung diseases. 2011; №4: 57-58 (In Russ.)]

11. Вальчук З.А. Патогенез, саногенез и реабилитация. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. Минск. 2002; 4: 174-180. [Vovalchuk, Z.A. Pathogenesis, sanogenesis and rehabilitation Medical and social expertise and rehabilitation. Minsk. 2002; 4: 174-180 (In Russ.)].

12. Ильина И. В. Медицинская реабилитация. Практикум: учеб. пособие для СПО. М: Издательство Юрайт; 2019; 393. [Ilyina I. V. Medical rehabilitation. Workshop: study. manual for PDF. Moscow: Yurayt Publishing House; 2019; 393 (In Russ.)].

13. Ильницкий, И.Л. Подходы к формированию протоколов реабилитации на этапах организации медицинской помощи. Медико-социальная экспертиза и реабилитация: сб. науч. ст. Минск; 2002; 4: 89-91. [Ilnitsky, I.L. Approaches to the formation of rehabilitation protocols at the stages of organization of medical care. Medico-social expertise and rehabilitation: collection of scientific articles. Minsk; 2002; 4: 89-91 (In Russ.)].

14. Медведев А. С. Основы медицинской реабилитологии. Минск: Беларус. наука; 2018: 435. [Medvedev A. S. Fundamentals of medical rehabilitation. Minsk: Belorusskaya nauka; 2018: 435 (In Russ.)].

15. Швиренко И. Р. Проблемные вопросы медицинской реабилитации в современных условиях. Университетская клиника. 2017; 3-1 (24): 181-187. [Shvirenko I. R. Problematic issues of medical rehabilitation in modern conditions. University clinic. 2017; 3-1 (24): 181-187. (In Russ.)].

16. Пономаренко Г.Н. Медицинская реабилитация: Учебник. М.:ГЭОТАР-Медиа. 2018. 362 с. [Ponomarenko G.N. Medical rehabilitation: Textbook. M.:GEOTAR-Media. 2018 362 p. (In Russ.)].

Резюме

Дюбанов С. М., Выприцкая И. Л., Полякова В.Г., Назина Е. В., Клишина Л.С., Баранова В. В. Анализ реабилитационных мероприятий у инвалидов вследствие туберкулеза.

Проведен анализ реабилитационных мероприятий, по данным индивидуальных программ реабилитации (ИПР), рекомендованных 1664 инвалидам вследствие туберкулеза специализированной фтизиопульмонологической МСЭК г. Луганска за 2019-2021 годы, с целью проанализировать объем их выполнение и выявить причины невыполнения. Для всех пациентов, признанных инвалидами в 100% случаев были составлены ИПР. Количество ИПР, выполненных в полном объеме составляет более 55%. Выполнение рекомендаций по медицинской реабилитации регистрировалось более чем в 90,0% случаев. Основными причинами, препятствующими полной медицинской реабилитации, являются в 56,3 % случаях недостаточная эффективность лечения больных, наличие у больных туберкулезом в 25,6 % случаев тяжелых сопутствующих заболеваний (хронический алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция и др.). Выполнены рекомендации по трудовой реабилитации только в 15 % случаев среди инвалидов, нуждающихся в трудоустройстве. Невыполнение рекомендаций по трудовой реабилитации в среднем в 50% случаях отмечено из-за отсутствия вакансий в центрах занятости населения и в 70% обусловлено нежеланием самих больных заниматься трудоустройством из-за отрицательной трудовой направленности.

Ключевые слова: туберкулез, виды реабилитации: медицинская, социальная, профессиональная.

Summary

Dyubanov S.M., Vypritskaya I.L., Polyakova V.G., Nazina E.V., Baranova V.V. Analysis of rehabilitation measures in people with disabilities due to tuberculosis.

The analysis of rehabilitation measures, was carried according to individual rehabilitation programs (IPR), which due to tuberculosis were recommended to 1664 disabled people by the specialized phthisiopulmonological MSEC of the city of Lugansk for 2019-2021, in order to analyze the scope of their implementation and identify the reasons of non-fulfillment. For all patients recognized as disabled, IPR was compiled in 100% of cases. The number of fully performed IPR is more than 55%. The implementation of recommendations for medical rehabilitation was registered in more than 90.0% cases. The main reasons hindering full medical rehabilitation are in 56.3% of cases insufficient effectiveness of patients' treatment, the presence of severe concomitant diseases in tuberculosis patients in 25.6% of cases (chronic alcoholism, drug addiction, HIV infection, etc.). Recommendations on labor rehabilitation have been implemented only in 15% of cases among disabled people in need of employment. Non-compliance with recommendations on labor rehabilitation in an average of 50% of cases was noted due to the lack of vacancies in employment centers, and in 70% due to patients' unwillingness to engage in employment due to negative labor orientation.

Key words: tuberculosis, types of rehabilitation: medical, social, professional.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМА ВЕДЕНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРОТЕЗНЫХ СТОМАТИТОВ

Э.А. Майлян, А.А. Ворожко, И.Г. Ганич, Л.В. Яворская
*ГОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский университет
им.М.Горького»*

Введение

Частичная вторичная адентия стала одним из самых распространенных стоматологических заболеваний [1;2;3]. В настоящее время нуждается в зубопротезировании более половины взрослого населения во всем мире. В России в возрасте 20-50 лет частичное или полное отсутствие зубов встречается у 70% населения [4]. В 72% случаев для изготовления зубных протезов используются акриловые пластмассы, которые отличаются доступностью, дешевизной, эстетичностью, имеют простую технологию изготовления, не требуют дорогостоящего оборудования, легко поддаются ремонту и перебазировке [5;6]. Вместе с тем необходимо учитывать, что на акриловые базисные полимеры могут развиваться протезные стоматиты, среди которых наибольшей актуальностью характеризуются воспалительные реакции аллергического генеза [7]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что аллергическая непереносимость протезных материалов с каждым годом увеличивается, и сейчас распространенность протезных стоматитов достигает 40% [8;9].

Поэтому возникает необходимость разработки современных способов предупреждения протезных стоматитов. Особенно актуальным является проведение исследований, направленных на создание инновационных подходов в их прогнозировании, основанных на глубоком понимании этиопатогенеза заболевания [10].

Цель работы – оценить клиническую эффективность предложенного алгоритма ведения ортопедических пациентов, снизить частоту протезных стоматитов при установке частичных съемных пластиночных протезов.

Материалы и методы исследования

Согласно данному алгоритму каждый пациент перед ортопеди-

ческим лечением с использованием акриловых протезов проходит клиническое обследование у врача стоматолога, при котором, в том числе, производится оценка его аллергологического анамнеза.

По результатам клинического обследования исключаются противопоказания к ортопедическому лечению и принимается решение о целесообразности и возможности выполнения протезирования. Затем пациент направляется на лабораторное обследование с обязательным определением концентраций в сыворотке крови цитокина IL-4 и специфических к акрилу антител класса IgE.

Полученные клиничко-анамнестические данные и результаты лабораторного тестирования анализируются врачом. Для каждого пациента рассчитывается вероятность протезного стоматита на акриловые конструкции с помощью разработанного интерактивного калькулятора. В калькуляторе используется формула:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}),$$

где P – вероятность того, что произойдет развитие протезного стоматита; e – основание натуральных логарифмов 2,71...; Z – стандартное уравнение регрессии.

А значение Z рассчитывается по представленной ранее формуле:

$$Z = 1,674 \times AA + 0,151 \times IL-4 - 2,078,$$

где AA – аллергологический анамнез (наличие аллергии в анамнезе обозначается цифрой «1», а отсутствие ее – «0»); IL-4 – концентрация IL-4 в сыворотке крови в пг/мл.

В случае наличия риска развития протезного стоматита на акриловые протезы пациентам предлагается использовать протезы из полиоксиметилена. При отсутствии же риска осложнения пациентам назначаются частичные съемные пластиночные протезы из акрилового полимера.

Для оценки эффективности предложенного алгоритма было обследовано 80 пациентов, нуждающихся в частичном съемном пластиночном протезировании. Перед протезированием все 80 лиц прошли полное клиничко-анамнестическое и лабораторное обследование. Согласно разработанному алгоритму, в том числе использованию математической модели для расчета риска протезных стоматитов, для каждого пациента индивидуально определялся риск развития стоматита на акриловые протезы.



Рисунок 1. Алгоритм выбора материала для изготовления частичных съёмных пластиночных протезов с целью снижения риска развития протезных стоматитов.

У 59 пациентов был установлен низкий риск ($P < 50,0\%$) развития осложнения, поэтому протезирование им выполнялось акриловыми конструкциями. Остальные же лица ($n=21$) имели высокий риск ($>50,0\%$) стоматита на акриловые протезы. В связи с этим им устанавливались протезы из полиоксиметилена. Причем, в 19-ти случаях вышеуказанный риск был установлен с помощью разработанной математической модели, а в 2-х случаях – на основании выявления у них положительных тестов на наличие специфических к акрилу антител класса IgE в сыворотке крови.

Изготовление и установка частичных съёмных пластиночных протезов осуществлялась по стандартным методикам.

Полученные результаты и их обсуждение

При клиническом осмотре пациентов через 1 месяц после протезирования было установлено, что признаки стоматита имели 10 пациентов из 80 (12,5%), что было значительно реже ($p=0,025$), чем в группе сравнения (в 16 случаях из 54; 29,6%).

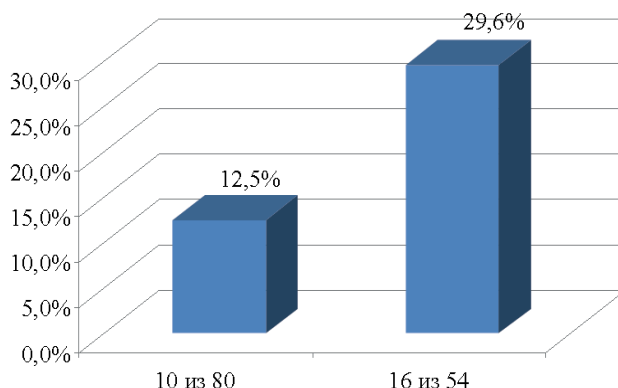


Рисунок 2. Оценка клинической эффективности использования разработанного алгоритма в общей группе пациентов.

Причем, среди протезированных только акриловыми конструкциями ($n=59$) было зарегистрировано 7 случаев протезного стоматита (11,9%), что также имело достоверное отличие от аналогичного показателя группы сравнения ($p=0,035$). Протезирование же материалами из полиоксиметилена пациентов, которые имели высокий риск осложнений на акриловые протезы, сопровождалось наличием симптомов стоматита через 1 месяц после лечения у 13,4% пациентов (в 3-х случаях из 21), что не превышало ($p>0,05$) показатель осложнений (в 5 случаях из 50; 10,0%) в группе лиц, получавших аналогичные протезы без учета индивидуальных особенностей пациента.

Выводы

Использование разработанного алгоритма ведения ортопедических больных, в основе которого лежит математическая модель для расчета риска развития стоматита на акриловые протезы, дает возможность научно-обоснованно выбирать материал для протезирования (акрил или полиоксиметилен) и позволяет существенно снизить частоту развития протезных стоматитов. Благодаря предложенной тактике ортопедического лечения показатель осложнений в общей группе пациентов после протезирования снижается до 12,5%, а в подгруппе лиц, которым были установлены протезы из акрила, – до 11,9%, что существенно ниже, чем в группе сравнения – 29,6% ($p<0,05$).

Результаты использования алгоритма в практической деятельности демонстрируют высокую его эффективность и актуальность для снижения количества протезных стоматитов. А снижение частоты вышеуказанного осложнения у пациентов после протезирования имеет важное медико-социальное и экономическое значение, реализуемое посредством повышения эффективности стоматологической помощи населению и увеличения качества жизни пациентов.

Литература

1. Иорданишвили А.К., Володин А.И., Музыкин М.И., Лапина Н.В., Самсонов В.В. Возрастные и гендерные особенности потери зубов у населения краснодарского края. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;(5):31-36. [Iordanishvili A.K., Volodin A.I., Muzykin M.I., Lapina N.V., Samsonov V.V. Age and gender features of tooth loss across the population of Krasnodar krai. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2017;(5):31-36. (In Russ.)]. doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-31-36.
2. Хоранова Н.А., Фомина А.В. Медико-социальные аспекты специальной ортодонтической подготовки пациентов с зубочелюстными аномалиями при частичной вторичной адентии перед постоянным протезированием (краткий обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017; 11 (2): 349-355. [Khoranova N.A., Fomina A.V. Medical and social aspects of special orthodontic preparation of patients with dentoalveolar anomalies with partial secondary adentia before permanent prosthetics (a brief review of the literature). Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. 2017; 11 (2): 349-355. (In Russ.)]
3. Ерошенко Р.Э., Стафеев А.А. Анализ распространенности стоматологических заболеваний, требующих ортопедического лечения, среди сельского населения Омской области. Стоматология. 2018;97(1):9-15. [Eroshenko R.E., Stafeyev A.A. Analysis of the prevalence of dental diseases requiring prosthodontic treatment among the rural population of the Omsk region. Stomatologiya. 2018;97(1):9-15. (In Russ.)] doi.org/10.17116/stomat20189719-15
4. Лавровская О. М., Лавровская Я. А., Северинова С. К., Овчаренко Е. Н. Роль нарушений протеолитической системы в патогенезе протезного стоматита. Таврический медико-биологический вестник. 2019;22(1):164-169. [Lavrovskaya O. M., Lavrovskaya Ya. A., Severinova S. K., Ovcharenko E. N. The role of disturbances of the proteolytic system in the pathogenesis of prosthetic stomatitis. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2019;22(1):164-169. (In Russ.)]
5. Костров Я.В., Белоконова Н.А., Жолудев С.Е., Вишневков С.А., Галяс А.Г. Влияние различных факторов на свойства базисного стоматологическо-

го полимерного материала. Проблемы стоматологии. 2016; 1: 78-84. [Kostrov Ya.V., Belokonova N.A., Zholudev S.E., Vshivkov S.A., Galyas A.G. The influence of various factors on the properties of the base dental polymer material. Problems of dentistry. 2016; 1: 78-84. (In Russ.)]

6. Сорокин Е. В. Особенности протезирования при частичной потере зубов в современной ортопедической стоматологии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017;4:106–109. [Sorokin E.V. Features of prosthetics with partial loss of teeth in modern orthopedic dentistry. Scientific review. Medical Sciences. 2017;4:106–109. (In Russ.)]

7. Rashid H., Sheikh Z., Vohra F. Allergic effects of the residual monomer used in denture base acrylic resins. Eur. J. Dent. 2015;9(4.):614-619.

8. Лебедев К.А., Митронин А.В., Понякина И.Д. Непереносимость зубопротезных материалов. М.: Ленанд, 2018. 208 с. [Lebedev K.A., Mitronin A.V., Pomyakina I.D. Intolerance to denture materials. M.: Lenand, 2018. 208 p. (In Russ.)]

9. Титов П.Л., Мамвеев А.М., Горбачев А.Н., Цвирко О.И. Аллергические реакции к компонентам стоматологических материалов и возможности их диагностики. Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева. 2022;2: 96-104. [Titov P.L., Matveev A.M., Gorbachev A.N., Tsvirko O.I. Allergic reactions to components of dental materials and the possibilities of their diagnosis. Vestnik of KSMA named after I.K. Akhunbaeva. 2022;2: 96-104. (In Russ.)]. doi.org/10.54890/1694-6405_2022_2_96

10. Ershov K.A., Sevbitov A.V., Dorofeev A.E. et al. Evaluation of elderly patients adaptation to removable dentures. Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018;5(3):1638-1641.

Резюме

Майлян Э.А., Ворожко А.А., Ганич И. Г., Яворская Л.В. Применение алгоритма ведения ортопедических пациентов с целью снижения риска возникновения протезных стоматитов.

Целью работы является снижение частоты протезных стоматитов при установке частичных съемных пластиночных протезов путем использования разработанного алгоритма ведения ортопедических пациентов. На основании модели составлен алгоритм ведения пациентов, нуждающихся в установке частичных съемных пластиночных протезов: каждый пациент перед ортопедическим лечением с использованием акриловых протезов проходит клиническое обследование с оценкой аллергологического анамнеза, и определение сывороточных уровней IL-4 и специфических к акрилу антител класса IgE.

Согласно разработанной математической модели рассчитывается вероятность развития протезного стоматита. В случае наличия риска развития протезного стоматита ($P > 0,50$) на акриловые протезы пациентам предлагается использовать протезы из полиоксиметилена. При отсутствии же риска осложнения ($P < 0,50$) пациентам назначаются частичные съемные пластиночные протезы из акрилового полимера. Использование разработанного алгоритма

ведения ортопедических больных, в основе которого лежит математическая модель для расчета риска развития стоматита на акриловые протезы, дает возможность научно-обоснованно выбирать материал для протезирования (акрил или полиоксиметилен) и позволяет существенно снизить частоту развития протезных стоматитов. Благодаря предложенной тактике ортопедического лечения показатель осложнений в общей группе пациентов после протезирования снижается до 12,5%, а в подгруппе лиц, которым были установлены протезы из акрила, – до 11,9%, что существенно ниже, чем в группе сравнения – 29,6% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: зубные протезы, акрил, протезный стоматит, алгоритм ведения ортопедических пациентов.

Summary

Maylyan E.A., Vorozhko A.A., Ganich I.G., Yavorskaya L.V. *Application of an algorithm for the management of orthopedic patients in order to reduce the risk of prosthetic stomatitis.*

The aim of the work is to reduce the frequency of prosthetic stomatitis when installing partial removable plate dentures.

Based on the model, an algorithm for the management of patients requiring the installation of partial removable plate prostheses has been compiled: each patient undergoes a clinical examination with an assessment of an allergic history before orthopedic treatment using acrylic prostheses, and the determination of serum levels of IL-4 and acrylic-specific antibodies of the IgE class.

According to the developed mathematical model, the probability of developing prosthetic stomatitis is calculated. If there is a risk of prosthetic stomatitis ($P > 0.50$), patients are offered to use polyoxymethylene prostheses for acrylic prostheses. In the absence of the risk of complications ($P < 0.50$), patients are prescribed partial removable plate prostheses made of acrylic polymer.

For the first time, a mathematical model was developed to determine the risk of developing stomatitis on removable acrylic dentures, which includes as predictors ($p < 0.05$) allergic history and IL-4 concentrations in blood serum, the predictive effectiveness of which is 78.4%. This allowed us to create a patient management algorithm for denture treatment with partial removable laminar dentures made of acrylic and polyoxymethylene. Using the algorithm allows to reduce the frequency of denture stomatitis from 29.6% to 12.5% ($p < 0.05$).

Key words: removable dentures, intolerance to acrylic plastics, prosthetic stomatitis, algorithm for managing orthopedic patients.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

А.А. Победенный, П.Т. Лещинский, Л.В. Лагутина
 ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
 имени Святителя Луки»

Введение

Беременность - это сложный динамический процесс, который может подвергаться различным неблагоприятным факторам внешней среды и требует пристального внимания со стороны врачей. Этими факторами могут являться вредные привычки, инфекции, травмы, а также стрессы и эндокринопатии. От того, как протекает беременность, зависит не только здоровье будущего ребенка, но и самой женщины [1]. Ожирение - глобальная угроза здоровью человека в мире, которое наблюдается у более, чем 30% трудоспособного населения [10], в т.ч. у женщин детородного возраста. Женщины с избыточным весом и ожирением до беременности превышают нормы прироста массы тела во время беременности и имеют большой риск осложнений беременности и родов. Ожирение может спровоцировать различные осложнения в период беременности, в т.ч. со стороны материнского организма в дородовом периоде, такие как ранний токсикоз, невынашивание беременности, снижение иммунологической резистентности, а в послеродовом - родовой травматизм и кровотечения. Со стороны плода можно ожидать риск возникновения таких осложнений, как пороки развития плода, макросомия, фетоплацентарная недостаточность. Фетоплацентарная недостаточность распространенный синдром акушерской практики. Его развитие - универсальная реакция функциональной системы «мать-плацента-плод» на течение беременности, осложненной акушерскими и экстрагенитальными заболеваниями матери (в частности, ожирением) [6].

При нормальной беременности в сосудах системы «мать-плацента-плод» отмечены следующие изменения: тенденция к гиперкоагуляции крови, которая увеличивается к концу III триместра, гиперволемия, снижение периферического сосудистого сопротивления, которые носят адаптационно-защитный характер.

Однако при осложнении течения беременности дальнейшая активация системы гемостаза и множественное тромбообразование приводят к срыву адаптационно-защитной функции и обуславливают возникновение и/или усугубление плацентарной дисфункции. Следует отметить, что бассейн маточных артерий является частью системы кровообращения организма в целом. При этом причины нарушения кровотока в маточных артериях взаимосвязаны с расстройствами кровотока в сосудах организма матери, а также с явлениями дезадаптации материнского организма к развивающейся беременности. Предполагается, что более чем в 70% случаев акушерская патология обусловлена наследственными и приобретенными нарушениями в системе гемостаза [5]. Среди нарушений в системе гемостаза рассматривают тромбообразование, причинами которого могут быть: формирование антифосфолипидного синдрома, хроническая артериальная гипертензия, воспалительные заболевания, заболевания эндокринной системы и т.д.

Ухудшение плацентарного кровообращения обуславливает плацентарная недостаточность, которая в, частности, связана не только и не столько уменьшением числа сосудов в единице объема плаценты, сколько снижением через них потока крови [3], что может быть обусловлено микрореологическими нарушениями, которые формируются в организме у беременных с ожирением.

Цель исследования – выявить клинические особенности течения беременности у женщин с ожирением и предпосылки их формирования.

Материал и методы исследования

Под наблюдением были 167 беременных женщин в 3-м триместре беременности, в т.ч.: I группа – 107 беременных женщин с нормальной массой тела в возрасте ($29,3 \pm 2,7$) лет, II группа – 63 беременные женщины с ожирением I-II степени (ИМТ $30-35 \text{ кг/м}^2$) в возрасте ($28,6 \pm 2,4$) лет.

Во II группе 39 беременных (62%) имели “сидячие” профессии, что было в 1,2 раза - больше, чем в I группе 52 (52%). Наряду с общеклиническими и акушерскими методами, использовались лабораторные с определением клинического и биохимических анализов крови, клинического анализа мочи. В клиническом анализе крови определяли количественные и структурные характеристики тромбоцитов, которые включали определение содержания тром-

боцитов в периферической крови, тромбоцитарных индексов: MPV (mean platelet volume) – средний объем тромбоцитов, PDW (platelet size distribution width) – ширина распределения тромбоцитов по объему и P-LCR (platelet large cell ratio) – отношение количества крупных тромбоцитов к общему количеству тромбоцитов (коэффициент больших тромбоцитов), определяли гематокритное число, оценивался средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV), сорбционная способность их мембран (ССМЭ) по методике А.А. Тогайбаева и др. (1988) [7].

С помощью инструментальных методов (ультразвуковое исследование – УЗИ) осуществляли фетометрию, доплерометрию кровотока в основных артериях функциональной системы «мать–плацента–плод», бульбарную биомикроскопию конъюнктивы матери (щелевой лампой ЩЛ-2М, ЗОМЗ, РФ), морфофункциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов – на анализаторе К-1000 («Sysmex», Япония). Математическая обработка полученных результатов выполнялась на IBM-совместимой ЭВМ Pentium II 450 Intel MMX Technology с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica» (пакет Mathcad 7 Professional, MathSoft Inc. 1997).

Полученные результаты и их обсуждение

В I группе возрастных первородящих было 11 (10,6%), во II группе – возрастные первородящие составляли 17,5% (11 женщин).

Экстрагенитальная патология (анемии беременных легкой степени, вегето-сосудистая дистония, варикозное расширение вен ног) диагностировалась у 19 женщин I группы (18,3%), во II группе – у 16 беременных (25,4%). У 7 беременных (14,3%) II группы до беременности наблюдалась артериальная гипертензия (АГ). Эти пациентки были в возрастной категории старше 30 лет, и у 1 беременной (3,1%) из I группы также в возрасте 36 лет.

При исследовании липидного спектра во II группе была выявлена дислипидемия с повышением уровня общего холестерина в 1,4 раза ($p<0,05$), ХС ЛПНП – в 1,2 раза, ХС ЛПОНП – в 1,3 раза ($p<0,01$) и триглицеридов – в 1,4 раза ($p<0,01$) по сравнению с беременными женщинами с нормальной массой тела, однако, кроме уровня триглицеридов, ни один из показателей не превышал общепринятого верхнего уровня нормы (таблица 1). У пациенток с ожирением отмечалось повышение уровня глюкозы в 1,6 раза ($p<0,01$) и индекса НОМА – в 1,3 раза по сравнению с беременными без ожирения.

Таблица 1

Основные биохимические показатели у беременных пациенток

Показатель крови	Практически здоровые (n=33)	I группа (n=107)	II группа (n=63)
Холестерин, ммоль/л	3,2±0,21	3,3±0,32	4,62±0,26*
ТГ, ммоль/л	1,58±0,1	1,62±0,21	2,07±0,17*
ЛПНП, ммоль/л	2,02±0,12	2,36±0,22	2,42±0,17*
ЛПОНП, ммоль/л	0,60±0,11	0,63±0,05	0,82±0,08*
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,1	1,34±0,12	1,22±0,171
Глюкоза, ммоль/л	3,12±0,32	3,79±0,24	5,02±0,27
Индекс НОМА, у.е.	2,74±0,81	2,84±0,45	3,56±0,29

Примечание: 1) * $p < 0,05$ – при сравнении со здоровыми лицами; 2) __ $p < 0,05$ – при сравнении между группами пациенток.

Выявленные изменения в крови беременных с ожирением согласуются с данными, полученными в исследованиях других авторов и могут служить предрасположенностью к нарушениям липидного обмена как у матери, так и у будущего ребенка. Формирующаяся дислипидемия матери, сочетанная с ожирением, является предпосылкой метаболического дистресса у плода [8] и связанного с ним риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [9].

У беременных II группы величина MCV превысила аналогичный в I группе - на 7%, а у здоровых лиц, в среднем, на 5%, $p < 0,05$ (Таблица 2).

Таблица 2

Структурно-функциональное состояние клеток крови у исследованных больных ВП, сочетанной с ожирением ($M \pm m$)

Исследованные показатели	Показатель здоровых лиц	I группа (n=107)	II группа (n=63)
MCV, fL	82,3±3,4	86,41±2,32	88,62±2,23*
CCMЭ, %	29,6±1,2	29,82±1,31	34,21±1,22*
MPV, fL	8,37±0,43	8,82±0,46*	9,58±0,27*
PDW, fL	10,88±0,62	10,86±0,47	12,94±0,65*
P-LCR, %	23,11±3,14	23,42±3,27	27,52±1,42*

Примечание: 1) * $p < 0,05$ – при сравнении со здоровыми лицами; 2) __ $p < 0,05$ – при сравнении между группами пациенток.

Увеличение MCV потенциально снижает деформируемость красных кровяных клеток при их движении по микрососудам, вызывая нарушения микрогемореологии [2].

У беременных с ожирением при отсутствии изменений в количественном составе тромбоцитов отмечено увеличение объема тромбоцитов MPV и количества крупных тромбоцитов P-LCR в общем пуле в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с беременными с нормальной массой тела, а индекс распределения тромбоцитов по объему PDW был выше также в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с пациентками I группы, что характеризовало склонность крови беременных с ожирением к гиперагрегационному состоянию.

Во II группе гиперплазия ЩЖ диагностировалась в среднем, в 1,5 раза чаще, чем в I группе: у 10 беременных II группы (15,9%) против 11 женщин (10,6%) в I группе. У пациенток II группы наличие узлов в правой или левой долях органа диаметром до 5 мм диагностировали в 12 случаях (19,0%), в т.ч. в сочетаниях – у 6 пациенток (9,5%), а у беременных I группы узлы ЩЖ при УЗ-исследовании были выявлены у 5 женщин (5%), в том числе сочетания гиперплазии и узлов – у 3 беременных (3%). УЗИ-признаки аутоиммунного тиреоидита наблюдались у 2-х пациенток (3,2%) II группы.

Следует отметить, что увеличение объема ЩЖ до 10-40% во время беременности является физиологически обоснованным, особенно в регионах с умеренным йодным дефицитом, однако, у пациенток с ожирением объем органа выявился увеличенным по сравнению с беременными без увеличенной массы тела, в 1,2 раза ($p < 0,05$).

При УЗИ органов малого таза маловодие было выявлено, в среднем, у 36% беременных II группы или в 1,3 раза ($p < 0,05$) чаще, чем у беременных в I группе (в среднем, у 27%), гипоплазия плаценты диагностирована во II группе в 23% случаев или в 1,4 раза чаще, чем в I группе (у 16 % женщин), - дегенеративные изменения плаценты – в среднем, в 12% случаев или в 1,2 раза чаще по сравнению с I группой, синдром задержки роста плода – у 47% женщин или в 1,4 раза чаще, чем в I группе.

При биомикроскопии бульбарной конъюнктивы у беременных с ожирением отмечались признаки изменения архитектоники артериолярного звена микрогемодинамики с развитием спазма и расширения сосудов, значительное замедление кровотока в микрососудах, а также в отдельных сосудах наблюдался сладж-синдром различной ин-

тенсивности с уменьшением количества функционирующих капилляров. У 2-х женщин с ожирением и выявленной АГ были отмечены периваскулярные изменения с появлением микрогеморрагий.

У пациенток с ожирением при изучении состояния маточного кровотока отмечены снижение кровотока в центральной части плаценты по сравнению с беременными с нормальной массой тела, нарушения маточного кровотока в виде асимметрии систоло-диастолического отношения в правой и левой маточных артериях, нарушения плодово-плацентарного кровотока.

Выявленные изменения характеризуют дисрегуляцию маточного кровотока, а изучение микрогемодинамики как модели всех микрососудов в организме беременных женщин выявило предпосылки к гиперагрегационному состоянию микроциркуляторного русла, в т.ч. системы «мать-плацента-плод». Этот факт может быть предиктором осложненного течения беременности и родов у беременных с ожирением [3, 5].

Выводы

1. Среди беременных с ожирением наиболее часто отмечены возрастные первородящие.

2. Экстрагенитальная патология у беременных с ожирением встречается в 25,4% случаев, при этом беременность с ожирением в 21,9% случаев сопровождают признаки субклинического гипотиреоза, дислипидемия.

3. У беременных с ожирением отмечены структурно-функциональные нарушения основных клеток крови: увеличение MCV и ССМЭ эритроцитов, увеличение объема и количества крупных тромбоцитов в тромбоцитарном пуле.

4. Изменения микрогемодинамики, выявленные при биомикроскопии бульбарной конъюнктивы и изучение состояния маточного кровотока продемонстрировали системное нарушение микроциркуляции у беременных пациенток с ожирением и потенциально возникают на фоне структурно- функциональных нарушений основных клеток крови.

Литература

1. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России. Ожирение и метаболизм. 2019;16(3):20–28. [Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V., Fursenko V.A. Obesity is a threat to Russia's reproductive potential. Obesity and metabolism. – 2019. – Т. 16, № 3. – S. 20-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10340/>

2. Бенедиктов, И.И., Сысоев Д.А., Цаур Г.А. Основные методы исследования системы микроциркуляции. *Акушерство и гинекология*. 1999; 5:8–11. [Benedictov I.I., Sisoiev D.A., Caur G.A. Basic methods for studying the microcirculation system. *Obstetrics and gynecology*. 1999; 5:8-11. (In Russ.)]
3. Закурина А. Н., Павлова Н. Г. Внутриплацентарный кровоток в III триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014; 63 (5), 51-57. [Intraplacental blood flow in the third trimester of pregnancy complicated by placental insufficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014: 63(5), 51-57. (In Russ.)]
4. Карахалис Л. Ю., Могилина М. Н. Влияние повышенной массы тела и ожирения на частоту гинекологической патологии, течение родов, послеродовый период и состояние новорожденных. *Гинекология*. 2016;6:67–70. [Karakhalis L. Yu., Mogilina M. N. The influence of increased body weight and obesity on the frequency of gynecological pathology, the course of childbirth, the postpartum period and the condition of newborns. *Gynecology*. 2016;6:67–70. (In Russ.)]
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбозмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбозмболических осложнений. *Руководство для врачей*. М.: МИА, 2007. 1059 с. [Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in the obstetric and gynecological clinic. Molecular genetic mechanisms and strategy for the prevention of thromboembolic complications. *Guide for doctors*. М.: MIA, 2007. 1059 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-89481-549-7
6. Павлова Н.Г. Универсальные гемодинамические реакции развития плацентарной недостаточности. *Пренатальная диагностика*. 2005; 4(1):7–9. [Pavlova N.G. Universal hemodynamic reactions in the development of placental insufficiency. *prenatal diagnosis*. 2005; 4(1):7–9. (In Russ.)]
7. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации. *Лабораторное дело*. 1988;9:22-24. [Togaibaev A.A., Kurguzkin A.V., Rikun I.V., Karibzhanova R.M. A method for diagnosing endogenous intoxication. *Laboratory work*. 1988;9:22-24. (In Russ.)]
8. Nguyen L.T., Saad S., Tan Y., et. al. Maternal highfat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. *J. Mol. Endocrinol*. 2017; 59 (1):P. 81–92. doi: 10.1530/JME-17-0056
9. Ingul C.B., Lorås L., Tegnander E., et. al. Maternal obesity affects fetal myocardial function as early as in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2016; 47(4):P. 433–42. doi: 10.1002/uog.14841
10. World Health Organization (WHO). *Obesity and Overweight*. Fact Sheet No. 311, 2016. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed on 5 July 2017).

Резюме

Победенный А.А., Лещинский П.Т., Лагутина Л.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с ожирением.

На течение беременности, родов и на здоровье будущего ребенка негативно влияет ожирение матери. При ожирении у беременной часто возникают нарушения в системе гемостаза такие, как тромбообразование, которое приводит к ухудшению плацентарного кровообращения. Целью исследования было выявить клинические особенности течения беременности у женщин с ожирением и предпосылки их формирования. Под наблюдением были 167 беременных женщин в 3-м триместре беременности, в т.ч.: I группа – 107 беременных женщин с нормальной массой тела, II группа – 63 беременные женщины с ожирением I-II степени. Проведение исследования позволило установить, что среди беременных с ожирением наиболее часто отмечены возрастные первородящие. Экстрагенитальная патология у беременных с ожирением встречается в 25,4% случаев, при этом беременность с ожирением в 21,9% случаев сопровождают признаки субклинического гипотиреоза, дислипидемия. У беременных с ожирением отмечены структурно-функциональные нарушения основных клеток крови: увеличение MCV и ССМЭ эритроцитов, увеличение объема и количества крупных тромбоцитов в тромбоцитарном пуле. Изменения микрогемодинамики, выявленные при биомикроскопии бульбарной конъюнктивы и изучение состояния маточного кровотока продемонстрировали системное нарушение микроциркуляции у беременных пациенток с ожирением и потенциально возникают на фоне структурно-функциональных нарушений основных клеток крови.

Ключевые слова: беременность, ожирение, течение беременности, родов.

Summary

Pobedyonniy A.A., Leshchinsky P.T., Lagutina L.V. Features of the course of pregnancy and childbirth in obese women.

Maternal obesity negatively affects the course of pregnancy, childbirth and the health of the unborn child. With obesity, a pregnant woman often has disorders in the hemostasis system, such as thrombosis, which leads to a deterioration of placental blood circulation. The aim of the study was to identify the clinical features of pregnancy in obese women and the prerequisites for their formation. Under observation were 167 pregnant women in the 3rd trimester of pregnancy, including: group I - 107 pregnant women with normal body, group II - 63 pregnant women with obesity I-II degree. The study allowed us to establish that among pregnant women with obesity, age-related primiparous are most often noted. Extragenital pathology in obese pregnant women occurs in 25.4% of cases, while pregnancy with obesity in 21.9% of cases is accompanied by signs of subclinical hypothyroidism, dyslipidemia. Structural and functional disorders of the main blood cells were noted in obese pregnant women: an increase in the MCV and SSME of erythrocytes, an increase in the volume and number of large platelets in the platelet pool. Changes in microhemodynamics revealed by biomicroscopy of the bulbar conjunctiva and the study of the state of uterine blood flow demonstrated systemic microcirculation disorders in pregnant obese patients and potentially occur against the background of structural and functional disorders of the main blood cells.

Keywords: pregnancy, obesity, pregnancy, childbirth.

Рецензент: к.мед.н., доцент Е.А. Коробкова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ (СОГЛАСНО КРИТЕРИЯМ ВОЗ) ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ ДЕЛАМАНИДА В СХЕМУ ХИМИОТЕРАПИИ.

Ю.Г.Пустовой¹, В.В.Баранова¹, Г.Н. Роеенко², Л.Н. Насиковская²,
М.В. Коркишко², О.В. Александрова², К.А. Бочалова¹

¹ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

²ГУ «Луганский республиканский противотуберкулезный
диспансер» ЛНР

Введение

В настоящее время во всем мире успех лечения туберкулеза МЛУ-ТБ достигается у 54%, ШЛУ-Т - у 30% больных. В 2016 г., то есть пациенты с туберкулезом (ТБ) при наличии множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) демонстрируют существенно худшие результаты лечения и более высокую смертность, чем пациенты с лекарственно-чувствительными МБТ. Недостаточная эффективность лечения столь многочисленной группы пациентов ставит под угрозу общемировые успехи в достижении целей, закрепленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1]. Настойчивой рекомендацией экспертов ВОЗ является применение новых лекарственных противотуберкулезных препаратов при лечении пациентов с ШЛУ-ТБ [2, 3]. Появление новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов сыграло решающую роль в формировании современной концепции лечения резистентного ТБ. Ранее считалось, что следует избегать одновременного применения противотуберкулезных препаратов с потенциальным усилением кардиотоксичности (бедаквилин+деламанид) [4, 5]. Но в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению туберкулеза при персонализированном подходе возможно назначение совместно деламанида и бедаквилина при постоянном мониторинге состояния больного [6, 7, 8, 9, 10, 11]. В Луганской Народной Республике туберкулез остается ак-

туальной проблемой здравоохранения. Последовательная реализация мер по борьбе с этим заболеванием позволила в Республике достичь существенных эпидемиологических успехов. На фоне снижения показателя заболеваемости туберкулезом среди населения, среди впервые выявленных больных на первое место выходит проблема туберкулеза с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой (ШЛУ-ТБ) лекарственной устойчивостью возбудителя. В 2022 году частота больных ШЛУ-ТБ превысила 10 % от всех зарегистрированных случаев лекарственно устойчивого туберкулеза.

Цель: оценить эффективность результатов лечения больных с пре- широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза с применением комбинированной химиотерапии при приоритетном выборе деламанида из препаратов резервной группы (группа С).

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты интенсивной фазы химиотерапии у 21 пациентов с пре-ШЛУ-ТБ, которым в схему лечения были включены линезалид, бедаквилин, клофазамин, циклосерин и деламанид.

Согласно действующих клинических рекомендаций исследование мокроты на лекарственную устойчивость к противотуберкулёзным препаратам первого и второго ряда было проведено с выполнением молекулярно-генетическим методом исследований MBT/R и MBT/XDR и культуральным методом путем посева на твердую среду Левенштейна-Йенсена. Для регистрации пре-ШЛУ-ТБ, назначения схемы химиотерапии и в дальнейшем мониторинга результатов лечения, пациенты представлялись на центральную врачебную комиссию в Луганский республиканский противотуберкулёзный диспансер (ГУ «ЛРПТД» МЗ ЛНР). Оценка результатов лечения проводилась на основании бактериологического и клинико-рентгенологического обследований.

Критериями назначения лечения было наличие туберкулеза с подтвержденной устойчивостью широкой лекарственной устойчивостью и согласие пациента на применение новых лекарственных препаратов.

За 2022 году интенсивную фазу лечения в стационаре пре-ШЛУ-ТБ в в ЛРПТД завершили 21 пациент (85,9% мужчин и 14,1% женщин) в возрасте от 24 до 59 года. Среди больных преобладали лица в возрастной категории 35 - 44 года (54,8%).

У 11 из 21 пациентов (47,8%) зарегистрирован пре-ШЛУ-ТБ с устойчивостью к канамицину и фторхинолону, и 12 из 21 пациен-

тов (33,2 %) имели преШЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолону. Следует отметить, что ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ был диагностирован в 52,1% случаях с впервые диагностированным туберкулезом, в 23,8% – с рецидивом заболевания, в 14,1% - «неэффективное лечение первого курса химиотерапии первого ряда», и в 10,1% - «неэффективное лечение МЛУ-ТБ». Таким образом, на долю повторного и третьего подходов к лечению пришлось около половины (48%) анализируемых случаев.

По клиническим формам преобладал практически с одинаковой частотой регистрировались фиброзно-кавернозный туберкулез – 33,1%, одинаково часто инфильтративный - 28,8% и немного чаще диссеминированный туберкулез легких в 38,1%. Наличие деструктивного процесса в легких определялось в 95,7%. Лабораторное подтверждение диагноза методом микроскопии мазка имело место у 20 (95,7%) больных, методом посева и молекулярно-генетическим методом у всех пациентов (100%). Результаты лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных ШЛУ-ТБ приведена в таблице 1.

Таблица 1

Лекарственная устойчивость МБТ у больных с пре-ШЛУ ТБ

Лекарственная устойчивость МБТ	Число больных завершивших ИФ, n=21	
	Абсолютный показатель	Удельный вес, (%)
HRQ	2	9,5%
HREQ	4	19%
HRSQ	2	9,5%
HREZQ	1	4,7%
HRZSQ	1	4,7%
HRESQ	2	9,5%
HREZSQ	1	4,7%
HREQKm	2	9,5%
HRESQKm	1	4,7%
HREZSQKmEt	1	4,7%
HREQKmAmCm	1	4,7%

Примечание: H-изониазид, R-рифампицин, E-этамбутол, Z-пиразинамид, S-стрептомицин, Km-канамицин, Qfl-офлоксацин, Mfx-моксифлоксацин.

Схема химиотерапии с ШЛУ-ТБ состояла из Bdq Lzd Cfz Cs Dlm и включила: 2 препарата группы А (Bdq -бедаквилин, Lzd-

линезолид), препараты группы В (Cfz -клофазимин и Cs- циклосерин) и 1 препарат группы С (Dlm -деламаид).

Полученные результаты и их обсуждение

Эффективность лечения с использованием бедаквилина и деламаида подведена в конце 8-го месяца химиотерапии.

Ежемесячно пациентам проводился мониторинг бактериоскопического и бактериологического исследований мокроты.

Конверсия мазка мокроты в конце первого месяца лечения произошла у 12 больных (54,5%), по окончании второго месяца лечения ещё у 9 больных (41%) и у 1 больного (4,5%) в конце пятого месяца лечения.

Конверсия мокроты методом посева в конце первого месяца лечения произошла у 10 больных (43,5%), по окончании второго месяца лечения ещё у 12 больных (52,2%) и у 1 больного (4,3%) посев мокроты остается в работе (Рисунок1).

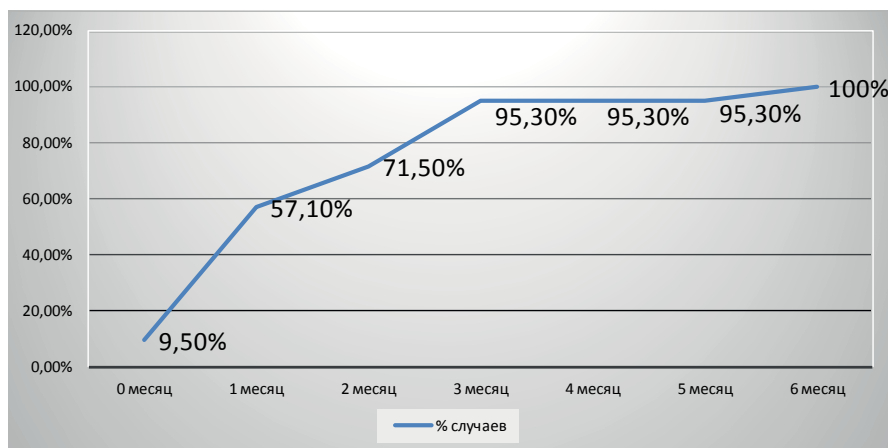


Рис. 1. Конверсия мокроты, подтвержденная бактериологическим методом.

Таким образом, в 100 % случаев регистрируется абацеллирование мокроты, подтвержденное культуральными (ВАСТЕС, посев на твердой среде) исследованиями.

Положительная рентгенологическая динамика в виде частично-го рассасывания очагово-инфильтративных изменений в легких и уменьшения полостей распада отмечена у 100% пациентов.

Отрицательной клинико-рентгенологической и бактериологической динамики не установлено.

На фоне приема выше указанной комбинации химиопрепаратов у больных определялись следующие побочные реакции (таблица 2).

Таблица 2

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты группы А, В и С.

Побочная реакция	Предполагаемый препарат, вызывающий ПР	Число пациентов, n= 23 (абс.-%)
Кардиотоксичность	Bdq Cfz Dlm Lfx	8 (20%)
Гепатотоксичность	Bdq Lzd	7 (17,5%)
Нефротоксичность	Lzd	10 (25%)
Нейротоксичность	Lzd Cs	7 (17,5%)
Артралгии	Bdq	4 (10%)
Диспепсия	Bdq Lzd Cs	2 (5%)
Вторичная анемия	Lzd	1 (2,5%)
Ототоксичность	Lfx Cs	1 (2,5%)

В процессе лечения пациентам выполнялась электрокардиография на первом месяце 1 раз в 2 недели, затем ежемесячно. Удлинение интервала- QT наблюдалось у 8 (20,0%) пациентов. Своевременное (до клинических проявлений) назначение кардиотропной терапии не потребовало полной отмены препаратов и позволило не прерывать курс химиотерапии. На втором месте по частоте возникновения побочных реакций регистрировалась нейротоксичность, которая составила 17,5% и проявлялась в виде полинейропатии, бессонницы, чувства тревоги и т.д. Гепатотоксичность регистрировалась у 17,5% пациентов и проявлялась в виде повышения уровня трансаминаз и билирубина. У 2/3 больных были зарегистрированы две и более побочные реакции. Своевременное назначение препаратов сопровождения позволяет быстро и эффективно устранить нежелательные явления противотуберкулезных препаратов, что имеет существенное значение для регрессии туберкулезного процесса.

Выводы

1. Применение деламанида в схемах лечения больных пре-ШЛУ-ТБ показало высокую эффективность стойкой конверсии мокроты через 3 месяца (76,3% случаев), а к концу 6-го месяца – в 100% случаях, т.е. в рекордно короткие сроки в т.ч. у пациентов с ранее неэффективным курсом химиотерапии.

2. Как следствие высокого бактериостатического влияния комбинации антибактериальных препаратов: бедаквилин, деламамид, линезолид, клофазимин, циклосерин, в очагах специфического воспаления регистрируется угасание активности туберкулезного процесса, проявляющееся выраженной положительной рентгенологической динамикой, включая регрессию деструктивных изменений.

Литература

1. Зими́на В.Н., Викторова И.Б. Деламамид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2021; 99 (2):58-66. [Zimina V.N., Viktorova I.B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99 (2):58-66. (In Russ.)] doi/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66

2. Гайда А.И., Свешникова О.М., Верховая В.Н., Махмаева С.В., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области. *Туберкулез и заболевания легких*. 2018; 96 (7): 5-10. [Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(7):5-10. (In Russ.)]. doi/10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10

3. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Баласанянц Г. С., Богородская Е. М., Борисов С. Е., Валиев Р. Ш., Казенный Б. Я., Казимирова Н. Е., Краснов В. А., Ловачева О. В., Малиев Б. М., Марьяндышев А. О., Морозова Т. И., Самойлова А. Г., Севастьянова Э. В., Скорняков С. Н., Смердинский С. В., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 3-е изд. М., 2015. 68 с. [Vasilyeva I. A., Bagdasaryan T. R., Balasanyants G. S., Bogorodskaya E. M., Borisov S. E., Valiev R. Sh., Kazenniy B. Ya., Kazimirova N. E., Krasnov V. A., Lovacheva O. V., Maliev B. M., Maryandyshev A. O., Morozova T. I., Samoilova A. G., Sevastyanova E. V., Skorniyakov S. N., Smerdinsky S. V., Stakhanov V. A., Chernousova L. N., Ergeshov A. E. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and broad drug resistance of the pathogen. 3rd ed. M., 2015. 68 p. (In Russ.)].

4. World Health Organization (WHO). (2017). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2017 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. Шегерцов Д. Ю., Филинук О. В., Буйнова Л.Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулёз и болезни лёгких. 2018; 96(3):35-43. [Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018; 96(3):35-43. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43.

6. Tadolini M., Lingsang R.D., Tiberi S. et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Europ. Respir. J.* 2016; 48 (3):935-938.

7. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2016. 48 p.

8. Марьяндышев А.О., Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б., Перхин Д.В., Свешиникова О.М., Гайда А.И., Привольнев В.В. Результаты применения деламаида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. Туб. и болезни легких. 2019; 97(11):67-68. [Maryandyshev A.O., Lorsanov S.M., Haidarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Gaida A.I., Privolnev V.V. Results of the use of delamanide in the treatment of tuberculosis with multiple and broad drug resistance of the pathogen in the Russian Federation. Tub. and lung diseases. 2019; 97(11):67-68. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68.

9. Наумов А.Г., Павлушин А.В. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламаидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? Туберкулёз и болезни лёгких. 2018;96(11):74-82. [Naumov A.G., Pavlunin A.V. Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple/extensive drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(11):74-82. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82.

10. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G. B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur. Respir. J.* 2016; 48:935-938.

11. Практическое руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение лекарственно устойчивого туберкулеза. ВОЗ 2021. 106 с. [WHO's Practical Guide to tuberculosis. Module 4. Treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO 2021. 106 p.]

Пустовой Ю.Г., Баранова В.В., Роечко Г.Н., Насиковская Л.Н., Коркишко М.В., Александрова О.В., Бочалова К.А. *Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (согласно критериям ВОЗ) при включении деламанида в схему химиотерапии.*

Проанализированы результаты интенсивной фазы химиотерапии у 23 пациентов с ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ, которым в схему лечения были включены и бедаквилин, и деламанид с целью оценки результатов лечения больных ШЛУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ с применением бедаквиллина и деламанида. На втором месте по частоте возникновения побочных реакций регистрировалась нейротоксичность, которая составила 17,5% и чаще проявлялась в виде полинейропатии, бессонницы, чувства тревоги. Гепатотоксичность регистрировалась в 17,5% случаях и проявлялась в виде повышения уровня трансаминаз и билирубина. У 2/3 больных были зарегистрированы две и более побочные реакции. В результате применения бедаквиллина и деламанида в схемах лечения больных ШЛУ-ТБ к концу 8-го месяца лечения показало высокую (100%) эффективность стойкой конверсии мокроты в рекордно короткие сроки - через 6 месяца, в том числе у пациентов с ранее неэффективным курсом химиотерапии. Положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания очагово-инфильтративных изменений в легких и уменьшения полостей распада отмечена у 100% пациентов. Применение бедаквиллина и деламанида в схемах лечения больных ШЛУ-ТБ к концу 8-го месяца лечения показало высокую (100%) эффективность стойкой конверсии мокроты через 6 месяца, т.е. в рекордно короткие сроки.

Ключевые слова. Туберкулез, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), бедаквилин, деламанид, конверсия мокроты, побочные реакции.

Summary

Pustovoy Yu.G., Baranova V.V., Roenko G.N., Nasikovskaya L.N., Korkishko M.V., Alexandrova O.V., Bochalova K.A. *The effectiveness of treatment of extensively drug-resistant tuberculosis (according to WHO criteria) when delamanide is included in the chemotherapy regimen.*

The analyze was done of results of the intensive phase of chemotherapy in 21 patients with XDR-TB and pre-XDR-TB, for whom both bedaquiline and delamanide were included in the treatment regimen in order to evaluate the results of treatment of XDR-TB, pre-XDR-TB patients using bedaquiline and delamanide. Neurotoxicity was recorded in the second place in terms of the frequency of adverse reactions, which amounted to 17,5% and was more often manifested in the form of polyneuropathy, insomnia, feelings of anxiety. Hepatotoxicity was registered in 17,5% of patients and manifested as an increase in the level of transaminases and bilirubin. Two or more side effects were registered in 2/3 of the patients. As a result, the use of bedaquiline and delamanide in the treatment regimens of XDR-TB patients by the end of the 8th month of treatment showed a high (100%) effectiveness of persistent sputum conversion in record time - after 6 months, including in patients with a previously ineffective course of chemotherapy. Positive radiological dynamics in the form of partial resorption of focal infiltrative changes in the lungs and reduction of decay cavities were noted in 100% of patients. The use of bedaquiline and delamanide in the treatment regimens of XDR-TB patients by the end of the 8th month of treatment showed a high (100%) effectiveness of persistent sputum conversion after 6 months, i.e. in record time.

Key words: Tuberculosis, tuberculosis with extensive drug resistant tuberculosis (XDR-TB), bedaquiline, delamanide, sputum conversion, side effects.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

А.В. Торба, Х.А. Азаб

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта, распространенность которого оценивается в 20% во всем мире и имеет географическую тенденцию к западным странам. За последние 30 лет наблюдался рост его распространенности почти на 80%, что в основном связано со старением населения и изменениями в образе жизни и пищевых привычках, связанными с эпидемией ожирения [1]. Его хроническое и рецидивирующее течение оказывает заметное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов. Кроме того, соответствующее социально-экономическое бремя сопровождается как прямыми, так и косвенными затратами [2,3]. ГЭРБ возникает вследствие неспособности нормальных антирефлюксных барьеров защитить слизистую оболочку пищевода от рефлюкса желудочного содержимого, что приводит к неприятным симптомам или местным осложнениям, вторичным по отношению к повреждению слизистой оболочки, как указано в Монреальском консенсусе 2006 г. [4]. Нижний пищеводный сфинктер (НПС) вместе с диафрагмой действует как «зона высокого давления», которая предотвращает аномальный ретроградный поток желудочного содержимого в пищевод. У здоровых людей НПС и диафрагмальное отверстие открываются синхронно в ответ на глотание или отрыжку: в этом случае ГЭРБ представляет собой физиологическое событие и может возникать много раз в день. При возникновении дисфункции этой «зоны высокого давления» транзиторная полная релаксация НПС (TLESR), не инициируемая глотанием, может стать частым явлением в постпрандиальном (после приема пищи) периоде и способствовать до 90% эпизодов реф-

люкса [5]. Основные механизмы, участвующие в патофизиологии ГЭРБ, также включают механическую несостоятельность НПС из-за короткой длины или низкого давления в состоянии покоя, нарушение пищеводного клиренса, нарушение слизистого барьера и поддержку опорожнения желудка. Дополнительными факторами риска являются наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы или повышение внутрибрюшного давления, что наблюдается при ожирении, рефлюксе желчных кислот, чрезмерном употреблении алкоголя или кофеина, привычке курить и использовании некоторых лекарств, таких как нитраты, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты, бензодиазепины и нестероидные противовоспалительные препараты [2]. Клинические проявления ГЭРБ неоднородны. Основная картина включает «типичные» пищеводные симптомы изжоги и срыгивания, которые в разной степени сопровождаются болью в эпигастрии, диспепсией, вздутием живота и дисфагией. Также известно множество «атипичных» проявлений, определяемых как внепищеводные синдромы, включая сердечные (например, некардиальные боли в груди, аритмии) и гортаноглоточные или легочные симптомы (например, хронический кашель, боль в горле, охриплость голоса, ощущение комка, астма) [4]. Клинический анамнез типичных симптомов в сочетании с эффективным ответом на лечение традиционно использовался в качестве экономически эффективного решения для постановки предварительного диагноза ГЭРБ без дальнейшего исследования [6,7]. Считается, что самоотчет пациента о симптомах более надежен, чем оценка врача. Многие анкеты для самостоятельного заполнения, ориентированные на симптомы, были проверены на протяжении многих лет в качестве меры ответа на лечение. Эти опросники играют более важную роль в клинических исследованиях, чем в клинической практике, и наиболее часто используемыми являются «Качество жизни, связанное со здоровьем при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» (GERD-HRQL) [8,9], «Опросник по ГЭРБ» (GERD-Q).) [10], шкала частоты симптомов ГЭРБ (FSSG или F-шкала) [11] и индекс симптомов рефлюкса (RSI) для гортанно-глоточных симптомов [12]. Когда клиническая картина ГЭРБ атипична или реакция на подавление кислоты недостаточна, в диагностике играют роль инструментальные тесты, а именно эндоскопия верхних отделов и амбулаторные функциональные

тесты. Верхняя эндоскопия должна быть предложена при наличии любого тревожного признака (например, возраст > 50 лет, дисфагия или одинофагия, необъяснимая анемия или явное кровотечение, непреднамеренная потеря веса, рецидивирующая рвота, положительный семейный анамнез рака) в течение длительного периода заболевания и /или при внепищеводных синдромах после исключения сердечно-сосудистых или легочных причин симптомов. Эндоскопия может выявить признаки рефлюкса, такие как эзофагит по классификации Лос-Анджелеса [13], пищевод Барретта или пептические стриктуры. На основании отсутствия или наличия одного или нескольких из этих признаков ГЭРБ подразделяют на неэрозивное (НЭРБ) или эрозивное заболевание соответственно [7]. Манометрия высокого разрешения (HRM) измеряет расслабление пищеводно-желудочного соединения (EGJ) и, в частности, давление LES; он также может продемонстрировать пространственную диссоциацию внутреннего НПС и диафрагмы или исключить аномальную моторику пищевода [14]. Комбинированный 24-часовой мониторинг импеданса рН может продемонстрировать либо аномальное время воздействия кислоты в пищеводе (АЭТ), либо аномальное количество рефлюксов, различая кислые, слабокислые и слабощелочные рефлюксы, и использоваться для оценки корреляции между эпизодами рефлюкса и симптомами пациентов (индекс симптомов, SI, и вероятность ассоциации симптомов, SAP) [6]. Применение мониторинга импеданса позволило идентифицировать две подгруппы в группе пациентов, ранее классифицированных как НЭРБ: пациенты с нормальным АЭТ, но с положительной ассоциацией симптомов рефлюкса, определяемой как гиперчувствительность к рефлюксу (РГ), и пациенты без патологической АЭТ и положительной ассоциации симптомов, теперь определяемые как функциональная изжога (СГ) и у которых нет ГЭРБ [15].

Нашей целью является обсуждение основных эндоскопических методов лечения ГЭРБ, появившихся в последние годы, и рассмотрение их возможной роли наряду с консолидированными фармакологическими и хирургическими методами лечения.

Консервативное лечение

Изменение образа жизни и медикаментозное лечение широко признаны в качестве начальной стратегии лечения ГЭРБ, поскольку они эффективны для облегчения симптомов и заживления

слизистых оболочек у значительной части пациентов. Пациентам обычно рекомендуют снижение веса и физическую активность, соблюдение правил гигиены сна, изменение привычек питания и ограничение потребления «триггерных» продуктов, несмотря на противоречивые данные [16,17].

Медицинское лечение фокусируется на использовании антисекреторных препаратов, в том числе блокаторов гистаминовых рецепторов (H2RA), которые действуют посредством конкурентного ингибирования стимулируемой гистамином секреции кислоты, и ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые ковалентно связывают и отключают активированную водородно-калиевую АТФазу. Также доступен ряд сопутствующих препаратов, включая комбинации антацидов на основе альгината, средства защиты слизистой оболочки и прокинетики.

Антисекреторные препараты H2RA играли ключевую роль до появления ИПП. Они могут подавлять как базальную, так и стимулированную секрецию желудочной кислоты путем обратимого связывания с гистаминовыми H2-рецепторами, расположенными на париетальных клетках желудка; начало действия занимает около 60 мин, продолжительность от 4 до 10 ч. Имеющиеся на рынке H2RA включают циметидин, фамотидин и низатидин; ранитидин был отозван из-за загрязнения канцерогенами во время производства. H2RA обычно хорошо переносятся, с легкими побочными эффектами, включая головную боль, сонливость, утомляемость, боль в животе, запор или диарею; побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как делирий или спутанность сознания, были описаны у пожилых пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

H2RA одобрены для кратковременного применения (периодического или по мере необходимости) при неосложненной ГЭРБ как в монотерапии, так и в сочетании с антацидами или ИПП в дозе один раз в день в ночное время для устранения ночных эпизодов прорыва кислоты. За последние 30 лет ИПП (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол и эзомепразол) постепенно стали краеугольным камнем лечения ГЭРБ, доказав свое превосходство над H2RA с точки зрения подавления кислотности. Поскольку они непосредственно блокируют сам кислотный насос, секреция кислоты ингибируется на срок до 36 часов, пока не будет синтезирована запасная помпа;

они способны поддерживать внутрижелудочный pH > 4 в течение от 15 до 21 часа в день, демонстрируют превосходную эффективность в постпрандиальном и ночном контроле внутрижелудочного pH и могут использоваться для длительного поддержания без необходимости повышения дозы. Однако неоптимальное время введения дозы может ограничить их эффективность из-за короткого периода полувыведения из сыворотки и необходимости активации АТФазы, индуцированной приемом пищи; это приводит к необходимости препрандиального введения дозы (примерно за 30–60 минут до еды) и многодневного лечения [18,19,20]. 4-8-недельный курс ИПП в стандартной дозе высокоэффективен для ремиссии изжоги и заживления слизистой оболочки при эрозивном эзофагите, с вероятностью успеха более 80%. Тем не менее, поддержание эндоскопической ремиссии снижается примерно до 65% через 12 месяцев. При сосредоточении внимания на симптомах наблюдаются неоднозначные результаты. Для пациентов с полным ответом на первый курс ИПП в долгосрочной перспективе рекомендуется снижение дозы до минимальной, эффективной для контроля симптомов. Кроме того, определенная группа пациентов может хорошо справиться с прерывистым лечением или лечением по требованию, что опровергает поговорку «один раз на ИПП, всегда на ИПП». При этом около трети пациентов в какой-то момент все равно будут испытывать неадекватный контроль симптомов, особенно у пациентов с НЭРБ или атипичными симптомами [21,22]. Частичная или полная неэффективность ежедневной терапии ИПП называется рефрактерной ГЭРБ. Многие факторы могут способствовать отсутствию реакции на ИПП, в том числе неадекватная дозировка или неправильное назначение, несоблюдение режима терапии, быстрый метаболизм лекарств, остаточный кислотный рефлюкс из-за неадекватного подавления кислоты, ночной выход кислоты или некислотный рефлюкс. Тем не менее, не следует недооценивать возможность ошибочного диагноза, рассматривая в первую очередь СГ [22,23]. Одновременно с этим за последнее десятилетие все большее число публикаций предупреждает о потенциальных побочных эффектах долгосрочной терапии ИПП, таких как риск избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (SIBO) и мальабсорбции микроэлементов, кишечные инфекции, включая *Clostridium difficile*, остеопороз и т. д. связанные переломы, заболевания почек, деменция, сердечно-сосудистые за-

болевания и рак желудка [24]. Несмотря на то, что не было установлено определенной причинно-следственной связи, клиницисты и пациенты все чаще ощущали желание исследовать альтернативные немедикаментозные терапевтические подходы.

Антациды, альгинат и средства защиты слизистой оболочки

Антациды представляют собой соединения, содержащие бикарбонат натрия, гидроксид алюминия, гидроксид магния, карбонат магния или карбонат кальция, которые буферизуют избыток желудочной соляной кислоты и ингибируют активность пепсина; они предлагают быстрое, но временное облегчение симптомов. Для пролонгированного эффекта применяют комбинации альгината и антацидов в низких дозах. Альгинат представляет собой природный полисахаридный полимер, который действует как механический барьер, образуя гелевую основу, которая вытесняет и нейтрализует постпрандиальный «кислотный карман» в проксимальном отделе желудка. Последние разработанные составы содержат гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфат на биоадгезивном носителе, которые образуют защитный слой, способствующий гидратации, заживлению и регенерации слизистой оболочки [25,26,27]. Пациенты, сообщающие о симптомах интермиттирующего рефлюкса от легкой до умеренной степени тяжести, могут рассматривать комбинации антацидов на основе альгината и средств, защищающих слизистую оболочку, в качестве начальной терапии из-за их эффективности при необходимости, профиля безопасности и доступности, отпускаемой без рецепта. Эти препараты полезны для облегчения симптомов изжоги и гортаноглотки; они также могут играть роль дополнения к H2RA или ИПП у пациентов с неполным ответом. Центральное место в их эффективности занимает способность воздействовать на механизмы рефлюкса, не связанные строго с содержанием кислоты, такие как протеолитическая активность пепсина, нарушение барьера слизистой оболочки или висцеральная гиперчувствительность [25,27,28]. Что касается прокинетиков, таких как метоклопрамид, домперидон или левосульпирид, то нет доказательств высокого качества, позволяющих рекомендовать их рутинное использование при ГЭРБ. Однако польза от их использования существует для пациентов с задержкой опорожнения желудка или гастропарезом [29].

Блокаторы кислоты, конкурирующие с калием (PCAB)

Последней инновацией в медицинском лечении ГЭРБ являются блокаторы калий-конкурентной кислоты (PCAB), первый в своем

классе препарат называется Вонопразен. Механизм их действия заключается в предотвращении связывания ионов калия с желудочной АТФазой, обеспечивая обратимое подавление кислотности. Вонопразен одобрен в Японии с 2015 года для лечения ГЭРБ, язвенной болезни и инфекции *Helicobacter pylori*. Совсем недавно его безопасность и эффективность были доказаны при рефрактерной к ИПП ГЭРБ. Одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) было получено в 2022 году, но препарат еще не продается в Европе [30,31].

Хирургическое лечение

Антирефлюксная хирургия традиционно предлагается в качестве альтернативы медикаментозному лечению. В основном он основан на лапароскопической фундопликации (LARS), которая заключается в воссоздании компетентного антиэзофагеального рефлюксного клапана, обертывающего дно желудка вокруг дистального отдела пищевода, с одновременной реконструкцией диафрагмального отверстия диафрагмы и уменьшением хиатальной грыжи, если таковая имеется. Методика Ниссена, включающая тотальное обертывание на 360 градусов, стала золотым стандартом в антирефлюксной хирургии с момента ее внедрения в начале 1990-х годов [32]. Также используются частичные фундопликации, в том числе задняя фундопликация по Тупе (Toopet) на 270 градусов и передняя фундопликация по Дору на 180 градусов. Хотя метод Ниссена гарантирует более длительный срок службы, частичное обертывание может уменьшить послеоперационные жалобы [33,34].

В настоящее время принято решение рекомендовать ЛАРС пациентам с типичными или атипичными симптомами, реагирующими на ИПП, желающим прекратить терапию или у которых развились побочные эффекты лекарств, и/или при наличии скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, пищевода Барретта или эзофагита (степень Лос-Анджелеса). В или выше) от РРІ. Хирургическое вмешательство является разумным вариантом при регургитации, не контролируемой медикаментозной терапией. Тем не менее, к пациентам, не реагирующим на ИПП, следует подходить с осторожностью, поскольку это может быть объяснено неправильным первоначальным диагнозом. Пациенты с РГ также могут быть благоприятными кандидатами на ЛАРС, но только не пациенты с СГ [35]. Перед ЛАРС необходимо провести

комплексную диагностическую оценку, включающую эндоскопию верхних отделов, бариевую эзофагографию, HRM и 24-часовой мониторинг импеданса pH, чтобы подтвердить объективные доказательства ГЭРБ, исключить причины, не связанные с ГЭРБ, для рефрактерных симптомов ИПП и исключить противопоказания к хирургическому вмешательству [36].

Показатели успеха LARS варьируются от 67% до 95%, но во многом зависят от хирургического опыта и соответствующего отбора пациентов. Смертность редка (<1%), а ранние осложнения в основном включают инфекцию (1,1%), кровотечение (0,9%) и перфорацию пищевода (0,9%) [36,37].

Описана частота появления новых послеоперационных симптомов, таких как дисфагия, синдром вздутия живота или дисфункция кишечника, до 25%. Дисфагия является наиболее распространенной жалобой. До 50% пациентов могут испытывать раннюю дисфагию, связанную с послеоперационным отеком, которая обычно проходит в течение 3 месяцев. Тем не менее, в 10% случаев дисфагия носит стойкий характер, что в основном связано с очень тугой или длительной фундопликацией и реже с нарушением моторики пищевода. Синдром вздутия живота может проявляться вздутием живота, невозможностью отрыжки или рвоты, чувством полноты после еды, тошнотой, метеоризмом и болью в эпигастрии. Этот комплекс симптомов может быть связан с нарушением релаксации воссозданного створчатого клапана в ответ на растяжение желудка и изменение рецептивного расслабления и аккомодации желудка. Механизм, который еще не совсем понятен, примерно у 18–33% пациентов могут иметь диарею [36,38].

Показатели успеха в контроле симптомов, похоже, со временем снижаются, в основном из-за прогрессирующей структурной дисфункции фундопликации, такой как грыжа пищеводного отверстия диафрагмы как следствие разрыва обертки. Недавний метаанализ показал, что пациенты, перенесшие хирургическое лечение, имели лучшее краткосрочное, но не долгосрочное (>5 лет наблюдения) качество жизни по сравнению с пациентами, получавшими медикаментозное лечение. Контроль симптомов был лучше при хирургическом вмешательстве, чем при применении ИПП, даже при длительном наблюдении, но 28% пациентов все еще использовали ИПП после ЛАРС [39]. По данным долгосрочных последующих исследований, через 5–15 лет

после антирефлюксной операции, от 25% до 62% пациентов снова принимают те или иные препараты, подавляющие кислоты. В случае неэффективности фундопликации хирургическую ревизию следует оставить в качестве крайней меры для опытных хирургов, поскольку повторная операция увеличивает заболеваемость и смертность по сравнению с первичной операцией, что частично связано с образованием спаек и изменением анатомии [36,40].

Эндоскопические методики

Внутрипросветное антирефлюксное лечение привлекло внимание как минимально инвазивный вариант по сравнению с классическим хирургическим вмешательством для пациентов с незначительными анатомическими нарушениями антирефлюксного барьера (отсутствие или очень небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы). Доступные методы можно объединить в три группы: (1) доставка радиочастотной энергии в EGJ, (2) эндоскопическая фундопликация и (3) резекционные и абляционные варианты.

Система Стретта

Первым эндоскопическим методом лечения ГЭРБ, одобренным FDA, является система Stretta (Mederi Therapeutics, США). Радиочастотная энергия доставляется к собственной мышечной пластинке на 2 см выше и ниже EGJ, применяется на низкой частоте (465 МГц) и малой выходной мощности (5 Вт) в температурном диапазоне 65–85 °С. Эта настройка радиочастоты не вызывает абляцию тканей, но, предположительно, работает, вызывая гипертрофию мышцы НПС и, таким образом, снижая TLESR и чувствительность пищевода к кислоте [41]. Литературные данные подтверждают, что лечение Стреттой безопасно, повторяемо, хорошо переносится и имеет длительный эффект. Рекомендации Общества американских гастроинтестинальных и эндоскопических хирургов (SAGES) по ГЭРБ, опубликованные в начале 2013 года, дали этой процедуре высокий уровень доказательности и настоятельную рекомендацию только для пациентов с хроническими симптомами ГЭРБ, реагирующими на ИПП [42,43]. Тем не менее, из-за низкой частоты осложнений, Стретта также рассматривается в клинической практике при рефрактерной к ИПП ГЭРБ, РЗ и СГ [41].

Эндоскопическая фундопликация

Эндоскопическая фундопликация — это минимально инвазивный подход, который повторяет LARS с точки зрения

восстановления компетентного антирефлюксного клапана путем фиксации дна желудка вокруг нижнего отдела пищевода. За последние десятилетия было разработано множество устройств, но большинство из них было снято с рынка из-за опасений относительно безопасности и эффективности. В настоящее время к наиболее популярным системам относятся EsophyX (EndoGastric Solutions, Редмонд, Вашингтон, США), GERD-X (G-SURG GmbH, Seeon-Seebruck, Германия) и MUSE (Medigus, Израиль).

Трансоральная безоперационная фундопликация (TIF) - EsophyX Устройство EsophyX было впервые одобрено FDA в 2007 году. За прошедшие годы устройство и сама процедура претерпели некоторые модификации. Первоначальная процедура (TIF 1.0) по существу состояла из короткой сердечно-желудочной пликаций. Переход на TIF 2.0 с самой последней версией устройства, EsophyX Z+, позволяет воссоздать вращающуюся на 270 градусов обертку длиной от 3 до 5 см, выполненную в форме омеги, что аналогично тому, что получается с помощью LARS [44]. Процедура проводится под общей анестезией посредством эндотрахеальной интубации, требуются два оператора, и у самых опытных специалистов процедура занимает около 40 минут. Платформа EsophyX работает как трубка, надеваемая на стандартный гастроскоп, и оснащена системой вакуумной аспирации, которая при необходимости стабилизирует нижний отдел пищевода через диафрагму, уменьшая при необходимости небольшую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. Процедура стандартизируется следующим образом: при полной визуализации из ретрофлексированного положения в желудке по две (сначала по задней стенке), а затем по передней стенке раскладывают от шести до восьми нерезорбируемых полипропиленовых фиксаторов; дополнительные восемь или более крепежных элементов размещаются вдоль большой кривизны для стабилизации длины клапана [45,46].

Поскольку фундопликация является частичной и просвет пищевода контролируется диаметром устройства, предотвращается чрезмерное затягивание [47]. По этой причине TIF очень редко ассоциируется с дисфагией и практически никогда не вызывает синдрома вздутия живота.

Предполагается, что выздоровление пациентов будет быстрее, чем при LARS; обычно требуется пребывание в больнице только на

одну ночь. Общие послеоперационные осложнения в первый день были описаны как легкие и преходящие, включая боль в горле, кашель, отрыжку, боль, тошноту, рвоту, вздутие живота, запор и боль в левом плече [48]. После процедуры обычно вводятся анальгетики и противорвотные средства для снятия боли и предотвращения ранней рвоты, которая может поставить под угрозу эффективность развернутых застежек. Пациентов выписывают с коротким курсом ИПП и на жидкой диете в течение нескольких недель, затем они могут постепенно возобновить обычную диету.

Данные постмаркетингового наблюдения из базы данных FDA по опыту использования устройств производителей и пользователей (MAUDE) сообщают о 131 осложнении из примерно 22 000 процедур за 10-летний период, включая 26 случаев перфорации (19,8%), 12 случаев кровотечения (9,2%), 12 случаев плеврального выпота (9,2%), 2 случая пневмоторакса (1,5%), 1 случая легочной эмболии (0,8%) и 1 случая пневмомедиастинума (0,8%). Осложнения в основном лечились консервативно или эндоскопически, но в девяти случаях потребовалась экстренная открытая операция [49].

Согласно метаанализу, опубликованному Хуангом в 2016 году и включающему 4 РКИ и 12 проспективных наблюдательных исследований, совокупная частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) у пациентов, перенесших ТИФ, составила 2,4%. Важно отметить, что в эту статью включены данные независимо от версии используемого устройства [50].

Идеальный кандидат на ТИФ имеет типичные симптомы рефлюкса, реагирующие на ИПП, АЕТ > 4% и степень I или II по Хиллу. ТИФ также может быть обоснованно выполнен при наличии небольшой вправимой грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (<2 см) или легкого эзофагита (степень А и В по LA) [41]. Интересные данные также стали доступны для пациентов, не ответивших на ИПП, и пациентов, испытывающих атипичные или внепищеводные симптомы. Критериями исключения являются грыжа пищеводного отверстия диафрагмы >2 см, эзофагит степени С или D по Лос-Анджелесской классификации, пищевод Барретта >2 см и ожирение 2-й степени и далее. Основными причинами неудачи лечения оказались неправильный отбор пациентов и особенно неточная идентификация хиатальной грыжи.

Первое многоцентровое проспективное одиночное исследование EsophyX было проведено в 2010 году на 100 последовательных паци-

ентах, страдающих ГЭРБ в течение более года и с историей ежедневного применения ИПП в течение более 6 месяцев. Процедуры TIF прошли без осложнений. Через 6 месяцев наблюдения показатель качества жизни ГЭРБ-HRQ нормализовался у 73% пациентов. Медиана изжоги, регургитации и RSI значительно улучшилась, а 80% пациентов полностью прекратили использование ИПП [51].

В 2015 году было опубликовано многоцентровое исследование TIF 2.0 EsophyX и Medical PPI Open label (ТЕМРО), в котором сравнивалась эффективность TIF против ИПП [52]. Пациенты были рандомизированы для получения либо TIF 2.0, либо максимальной дозы ИПП. После 6-месячного наблюдения все пациенты в группе ИПП были отобраны для перехода на процедуру TIF; поэтому всем 63 пациентам было проведено эндоскопическое лечение, и каждый пациент служил собственным контролем при сравнении эффективности TIF с ИПП. СНЯ зарегистрировано не было, хотя к концу наблюдения троим пациентам была проведена повторная операция. Результаты регистрировались при наблюдении через 6 месяцев, 3 года и 5 лет. Данные через 6 месяцев показали превосходство TIF над ИПП в отношении улучшения регургитации (97% против 50%), а также, что интересно, в уменьшении внепищеводных проявлений (62% против 5%). Через 5 лет 44 пациента были доступны для наблюдения: у 86% сохранялся клинический ответ на регургитацию и у 80% — на атипичные симптомы. В общей сложности 10% пациентов потребовалось возобновить ежедневный прием ИПП через 6 месяцев, а через 5 лет эта цифра увеличилась до 34%. Авторы пришли к выводу, что у большинства пациентов, перенесших TIF, наблюдался устойчивый ответ с долгосрочным контролем симптомов и высокой удовлетворенностью пациентов [53].

Еще одним крупным исследованием, сравнивающим TIF и ИПП, является рандомизированное исследование EsophyX по сравнению с плацебо-контролируемым исследованием TIF (RESPECT). В этом проспективном одинарном слепом исследовании 129 пациентов были рандомизированы либо на TIF 2.0 с последующим 6-месячным приемом плацебо, либо на имитацию эндоскопии с 6-месячной терапией омепразолом в максимальной дозировке. В конце исследования TIF устранял регургитацию у большей части пациентов, чем ИПП (67% против 47%, $p = 0,023$), а мониторинг pH пищевода улучшился только в группе TIF (9,3% до процедуры против 6,3%) после процедуры, $p = 0,001$) [54].

В 2017 году Хуанг и др. опубликовали метаанализ 18 исследований, проведенных в период с 2007 по 2015 год, включая 5 рандомизированных контролируемых исследований и 13 проспективных наблюдательных исследований. По сравнению с процедурами ИПП или имитацией TIF продемонстрировал более высокий уровень ответа (объединенный относительный риск 2,44, 95% ДИ 1,25–4,79, $p = 0,0009$) со снижением общего количества рефлюксов даже без значительного улучшения показателей АЕТ. В ходе долгосрочного наблюдения пациентам часто приходилось возобновлять прием ИПП в уменьшенных дозах, что свидетельствует о снижении эффективности процедуры со временем [55].

Несмотря на растущее число недавних публикаций, эффективность TIF 2.0 при рефрактерной ГЭРБ практически не изучалась. В 2011 году в проспективное итальянское исследование были включены 20 пациентов с постоянной изжогой и регургитацией после, как минимум, 4 недель терапии высокими дозами: 10 решили пройти TIF 2.0 и 10 LARS. Пациентам было предложено провести мониторинг импеданса рН при приеме ИПП до вмешательства и при отказе от ИПП через 3 месяца после вмешательства. АЭТ была нормальной в 100% случаев после ЛАРС и только в 50% после ТИФ ($p = 0,033$). Аналогичным образом, количество как дистальных, так и проксимальных рефлюксов чаще было нормальным в хирургической, чем в эндоскопической группе (90% против 20%, $p = 0,005$ и 100% против 40% $p = 0,011$ соответственно). Стойко-положительные SI и SAP были обнаружены у 6 из 10 пациентов в группе TIF, но не в группе LARS. По данным этого исследования, несмотря на ограничения, связанные с небольшим размером выборки и отсутствием рандомизации, EsophyX оказался значительно менее эффективным, чем LARS, при рефрактерной ГЭРБ [55].

В самом продолжительном на сегодняшний день когортном исследовании Testoni et al. описали стабильные и постоянные результаты TIF в отношении срыгивания и использования ИПП в небольшой когорте (14 пациентов) за периодом до 10 лет [56].

Расширенные области интересов TIF

Поскольку текущие публикуемые данные подкрепляют доказательства эффективности TIF, область интересов, по-видимому, расширяется за пределы утвержденных приложений и включает фундопликацию после пероральной эндоскопической миотомии

(РОЕМ) или лапароскопической рукавной гастрэктомии (LSG). Исследования этих расширенных приложений в настоящее время ограничены. Развитие ГЭРБ после РОЕМ является актуальной проблемой, связанной с процедурой, которая все чаще применяется для лечения ахалазии. TIF может представлять собой эндоскопическое решение симптомов рефлюкса после ПОЭМ у пациентов, резистентных к ИПП. Опубликована серия случаев пяти пациентов со 100% техническим и клиническим успехом [57].

МЛС, выполняемая у пациентов с ожирением, также показывает высокую частоту ГЭРБ. Поскольку LSG по-прежнему технически осуществим после процедуры TIF, можно рассмотреть возможность TIF до операции для уменьшения симптомов послеоперационного рефлюкса [58].

Антирефлюксные вмешательства на слизистой оболочке (ARMI)

Антирефлюксные вмешательства на слизистой оболочке (ARMI) представляют собой новейшие предлагаемые внутрипросветные методы лечения и включают антирефлюксную мукозэктомию (ARMS) и антирефлюксную абляцию слизистой оболочки (ARMA). Их цель состоит в том, чтобы, соответственно, резецировать или аблировать слизистую оболочку кардии, чтобы вызвать процесс рубцевания, приводящий к сужению желудочно-пищеводного клапана. Поскольку методы резекции и абляции обычно применяются в терапевтической эндоскопии, ARMI, по-видимому, не требует ни специальных технических знаний, ни дополнительного оборудования, предлагая привлекательный вариант лечения ГЭРБ с упрощенной кривой обучения и ограниченными затратами.

Антирефлюксная мукозэктомия (ARMS)

Inoue et al. впервые применил метод ARMS в 2014 году. Идея возникла в результате наблюдения за улучшением и сохранением симптомов рефлюкса с течением времени у пациента, перенесшего круговую резекцию слизистой оболочки пищевода Барретта с дисплазией высокой степени около 10 лет назад [59].

При первом описании процедура ARMS заключалась в резекции примерно двух третей слизистой оболочки ЭГС вдоль малой кривизны желудка, выполняемой в ретрофлексной проекции по полукругу («серповидной» формы) на общую длину 3 см. (1 см в пищеводе и 2 см в желудке). На большой кривизне был оставлен участок шириной от 1 до 2 см, чтобы сохранить нетронутым угол Гиса [60].

Обработанную область предварительно размечали с помощью Dual Knife (Olympus, Токио, Япония) в режиме мягкой коагуляции (50 Вт, эффект 3) в пищеводе и в режиме принудительной коагуляции (30 Вт, эффект 3) в желудке. Перед резекцией проводили подслизистую инъекцию. Были приняты различные методы резекции: частичная резекция слизистой оболочки (EMR), резекция слизистой оболочки с помощью колпачка (EMR-C) и подслизистая диссекция (ESD). Для ЭСР использовали Dual Knife или ITknife nano (Olympus, Токио, Япония) в режиме принудительной коагуляции (40 Вт, эффект 3).

Процесс заживления образовавшейся искусственной язвы привел к ремоделированию и сужению лоскутного клапана при последующей эндоскопии. В этом пилотном исследовании Inoue et al. описали отсутствие внутрипроцедурных осложнений ARMS, выполненного у 10 пациентов с рефрактерной к ИПП ГЭРБ и без скользящей грыжи. Тем не менее, у первых двух пациентов, перенесших периферическую ARMS, развилась значительная стриктура кардии, что потребовало повторных эндоскопических дилатаций. В документе подтверждена безопасность процедуры в руках экспертов и высокий потенциал клинической пользы, но данных было недостаточно, чтобы давать какие-либо рекомендации. В 2017 году та же группа опубликовала серию обновлений, включающих в общей сложности 67 последовательных случаев, подкрепляя свои первоначальные выводы. Они показали статистически значимое снижение классификации Хилла при последующей эндоскопии, снижение оценки симптомов через 2 месяца (шкала F от 26,8 до 8,3, $p < 0,01$; оценка GerdQ от 9,9 до 5,7, $p < 0,01$) и улучшение АЕТ (от 22,8% до 7,0%, $p < 0,05$). Прием ИПП был прекращен или снижен у 55% и 23% пациентов соответственно через 2 месяца, аналогичные результаты были подтверждены при наблюдении через 1 год [61].

С момента первого появления в литературе было проведено несколько модификаций оригинальной методики с целью повышения безопасности, главным образом для предотвращения развития патологической стриктуры кардии. Резекция была изменена с «серповидной» (резекция 270 градусов) на форму «бабочки» (резекция 180 градусов) с сохранением небольшого количества слизистой оболочки как на большой, так и на малой кривизне желудка. Было продемонстрировано, что ограничение диапазона резекции слизистой оболочки от 270 до 180 градусов снижает жалобы паци-

ентов на впервые возникшую дисфагию, не влияя ни на герметичность и надежность вновь созданного антирефлюксного барьера, ни на улучшение симптоматики [62]. Развитие преходящего стеноза является частым явлением через 2–3 недели после процедуры, но только 14,4% пациентов, получавших «серповидную» резекцию, и 5% пациентов, получавших резекцию «бабочка», потребовали повторной баллонной дилатации [63,64]. Кроме того, рекомендуется избегать резекции плоскоклеточной слизистой оболочки пищевода, чтобы минимизировать частоту стриктур [65].

В настоящее время ARM-C, по-видимому, является наиболее распространенным подходом, в то время как ESD больше не поощряется, поскольку он может быть технически сложным и трудоемким, а также иметь более высокий уровень побочных эффектов [63,66]. Еще одним широко распространенным вариантом ЭМИ является ЭМИ с лигированием (ARM-B), заключающийся в размещении примерно четырех полос вдоль трех четвертей EGJ после подслизистой инъекции. Затем захваченную слизистую оболочку можно резецировать с помощью диатермической шестиугольной петли или же бандаж можно оставить на месте до тех пор, пока они не отпадут самопроизвольно [67,68].

Доступные данные по ARMS были обобщены Garg Rajat et al. в метаанализе, опубликованном в прошлом году, включающем 10 исследований и в общей сложности 307 пациентов с рефрактерной ГЭРБ. Они сообщили о 97,7% технических успехов с сопоставимыми результатами независимо от принятой технологии (98,1% для ЭМИ против 96,8% для ЭМИ-Б). Описана частота нежелательных явлений в 17,2% случаев, наиболее частыми из которых были кровотечения (5%), за которыми следовали перфорация, повреждение мышц и аспирационная пневмония. Частота дисфагии, вторичной по отношению к развитию стриктуры ЭГС, составила 11,4%, и на нее влияла степень резекции, согласно вариантам указанной выше методики. В сроки от 1 до 12 месяцев до 65,3% пролеченных пациентов прекратили прием ИПП, а дополнительные 21,5% снизили их дозу. Уменьшение симптомов, о которых сообщали сами пациенты, по оценке с использованием шкалы GERD-HRQL или GERD-Q, достигло статистической значимости. Среднее значение АЕТ значительно снизилось на 2,39%, а показатель DeMeester продемонстрировал тенденцию к улучшению, хотя и не достиг статистической значимости [69].

Проспективное исследование, опубликованное в 2020 году, продемонстрировало статистически значимое увеличение интегрированного давления релаксации (IRP) и давления покоя LES после лечения. Растяжимость ЭГС снизилась, оставаясь в пределах нормы (от 19,0 до 13,9, $p < 0,001$). Интересно, что преимущества процедуры были также показаны у пациентов, которым ранее был поставлен диагноз РЗ [66].

Согласно недавнему ретроспективному исследованию, результаты ARMS аналогичны результатам LARS. Вонг и др. сравнили 33 пациента, перенесших ARMS, с аналогичной группой из 67 пациентов, перенесших фундопликацию по Ниссену. Качество жизни, измеренное с помощью GERD-HRQL и RSI, было сопоставимым, и большинство пациентов (около 90%) смогли прекратить прием ИПП в обеих группах. При отсутствии различий в SAE, ARMS имел лучшие периоперационные результаты с точки зрения времени операции и пребывания в больнице, боли при выписке и потребности в анальгетиках. Дисфагия была значимой жалобой через 3 недели после операции в обеих группах, но ARMS показал лучшие результаты в отношении симптомов газов и вздутия живота во всех запланированных наблюдениях ($p < 0,05$). К сожалению, 10 пациентам (30,3%) в группе ARMS потребовалась дополнительная LARS из-за стойких симптомов рефлюкса. Основным ограничением исследования является отсутствие объективных послеоперационных данных [65].

Антирефлюксная абляция слизистой оболочки (ARMA)

Методика ARMA была внедрена в 2020 году с целью вызвать рубцевание EGJ посредством абляции слизистой оболочки. Впервые задуманная как спасательная терапия после неудачи ARMS, Inoue et al. проводили ARMA с использованием ножа TriangleTip J (Olympus, Токио, Япония) в режиме спрей-коагуляции (50 Вт, эффект 2). Перед лечением применяли подслизистую инъекцию для снижения риска термического повреждения и перфорации. Абляцию слизистой оболочки проводили вокруг кардии в форме «бабочки» шириной 1,5 см со стороны желудка, достаточно глубоко, чтобы обнажить подслизистый слой. Включенные в исследование пациенты страдали хроническими типичными симптомами ГЭРБ, не реагирующими на лечение двойной дозой ИПП в течение как минимум 6 месяцев. У них было патологическое 24-часовое сопротивление pH после терапии и эндоскопическая степень II или III по Хиллу с эрозивным эзофагитом степени A или B или без него. Критериями исключения были IV сте-

пень по Хиллу и большая скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (>3 см при оценке на верхнем уровне при эндоскопии, первичные нарушения моторики пищевода, подтвержденные при HRM, возраст <20 лет и беременность). Технический успех был достигнут в 100% случаев (n 12) без немедленных нежелательных явлений. В ходе последующего наблюдения у одного пациента развилась стриктура ЭГС, которую удалось успешно вылечить с помощью пневматической дилатации. Через 2 месяца все пациенты сообщили об улучшении симптомов по оценкам GERD-HRQL и FSSG, а 62% прекратили прием ИПП. Данные мониторинга pH были доступны только для восьми пациентов и показали нормализацию шкалы ДеМейстера в 62% случаев и тенденцию к снижению АЕТ. Изменения морфологии лоскутных клапанов были зафиксированы как улучшение степени Хилла у всех пациентов [70,71].

Похожий метод был описан Hernández Mondragón и др. с использованием гибридной аргонплазменной коагуляции (Hybrid APC) для стимулирования контролируемого рубцевания в EGJ. Сначала на большой кривизне с помощью мягкой коагуляции (40 Вт, эффект 2) проводят две маркировочные линии на расстоянии 1–1,5 см друг от друга, чтобы обозначить область абляции. После инъекции физиологического раствора с метиленовым синим, Hybrid APC (принудительная коагуляция, 100 Вт, эффект 3) наносится вдоль ЭГС (от 270 до 320 градусов) на расстояние 3 см со стороны желудка. В это пилотное исследование были включены 108 пациентов с типичными симптомами ГЭРБ, рефрактерными к ИПП и степенью II или III по Хиллу.

Критериями исключения были нарушения моторики пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и осложненная ГЭРБ. Технический успех был достигнут во всех случаях без SAE. После процедуры пациенты не предъявляли жалоб (76%), болей в грудной клетке (12%), одинофагии (8,3%) и болей в животе (5,3%). Почти 25% пациентов сообщили о некоторой степени дисфагии при приеме твердой или полутвердой пищи, причем у 50% из них (n. 14) были подтверждены эндоскопические стриктуры, требующие дилатации. Данные последующего наблюдения были представлены в течение 36 месяцев для 84 пациентов. Показатель GERD-HRQL, АЕТ и показатель DeMeester значительно снизились через 3 месяца и сохранялись с течением времени. Более 70% пациентов прекратили прием ИПП

и прекратили терапию, а 28% снизили их дозировку. Степень Хилла постепенно улучшалась до степени I у всех пациентов [72].

Результаты кажутся сопоставимыми между ARMA, выполненным с помощью электрохирургического ножа, и гибридным APC. Поскольку диапазон и глубину абляции можно контролировать, можно предположить, что риск внутрипроцедурной перфорации и отсроченной стриктуры ниже, чем при ARMS. Возможность повторения процедуры независимо от наличия фиброза от предыдущего лечения может представлять собой еще одну важную особенность этого подхода, поскольку ARMA может быть повторно предложена в случае симптоматического рецидива после первого сеанса или после любого другого лечения, сохраняя при этом хороший профиль безопасности.

Тайваньская группа опубликовала результаты проспективного исследования небольшой группы из 23 пациентов с хронической ИПП-зависимой ГЭРБ, определяемой как пациенты, получавшие ИПП в течение не менее 12 месяцев и у которых наблюдался симптоматический рецидив или ухудшение состояния через 2 недели после отмены ИПП. В общей сложности 11 пациентам была проведена ARMS в форме «бабочки» посредством ESD или частичной EMR, а 12 пациентов прошли ARMA, как ранее описано Inoue. У всех пациентов при включении в исследование наблюдалась II или III степень по шкале Hill, с эрозивным эзофагитом или без него и положительным 24-часовым мониторингом импеданса рН. Пациенты исключались из исследования в случае наличия серьезных сопутствующих заболеваний или злокачественных новообразований, беременности или лактации, скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы >3 см, варикозно расширенных вен верхних отделов желудочно-кишечного тракта или серьезных нарушений моторики пищевода. Среднее время процедуры составило менее часа. Никаких серьезных осложнений не описано (два случая самокупирующейся дисфагии и один случай лихорадки). Всем пациентам были назначены ИПП в течение первых 3 месяцев после процедуры, затем их прием был прекращен для наблюдения за возможным ответом на ARMI. Через 3 мес показатели АЭТ улучшились в 83% случаев, а количество рефлюксов уменьшилось почти в 78% случаев. Около 74% пациентов сообщили о субъективном общем улучшении, а 57% отказались от ИПП. Интересно, что противоречивые результаты были получены в подгруппе пациен-

тов: у одного (4,3%) наблюдалось ухудшение эрозивного эзофагита и симптомов рефлюкса, а у троих (13%) наблюдалось усиление АЭТ. У этих пациентов эндоскопическая оценка подтвердила отсутствие или лишь частичное улучшение состояния лоскутного клапана. Исследование привело к выводу, что ARMI в целом эффективен и безопасен у пациентов, зависимых от ИПП, с многообещающими результатами с точки зрения улучшения АЭТ и частоты прекращения приема ИПП. Однако следует внимательно наблюдать за негативным воздействием ARMI на некоторых пациентов. Объективное тестирование после ARMI необходимо, чтобы избежать прекращения приема ИПП у пациентов, у которых наблюдается улучшение общих симптомов, но ухудшение воздействия кислоты [73].

Расширенные области интересов ARMI.

Что касается TIF, первоначальные исследования расширяются за счет более сложной области применения ARMI, включая пациентов после POEM и после LSG.

Критериями исключения были нарушения моторики пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и осложненная ГЭРБ. Технический успех был достигнут во всех случаях без SAE. После процедуры пациенты не предъявляли жалоб (76%), болей в грудной клетке (12%), одинофагии (8,3%) и болей в животе (5,3%). Почти 25% пациентов сообщили о некоторой степени дисфагии при приеме твердой или полутвердой пищи, причем у 50% из них (n 14) были подтверждены эндоскопические стриктуры, требующие дилатации. Данные последующего наблюдения были представлены в течение 36 месяцев для 84 пациентов. Показатель GERD-HRQL, АЭТ и показатель DeMeester значительно снизились через 3 месяца и сохранялись с течением времени. Более 70% пациентов прекратили прием ИПП и прекратили терапию, а 28% снизили их дозировку. Степень Хилла постепенно улучшалась до степени I у всех пациентов [72]. Результаты кажутся сопоставимыми между ARMA, выполненным с помощью электрохирургического ножа, и гибридным APC. Поскольку диапазон и глубину абляции можно контролировать, можно предположить, что риск внутрипроцедурной перфорации и отсроченной стриктуры ниже, чем при ARMS. Возможность повторения процедуры независимо от наличия фиброза от предыдущего лечения может представлять собой еще одну важную особенность этого подхода, поскольку ARMA может

быть повторно предложена в случае симптоматического рецидива после первого сеанса или после любого другого лечения, сохраняя при этом хорошую безопасность.

Расширенные области интересов ARMI.

Что касается TIF, первоначальные исследования расширяются за счет более сложной области применения ARMI, включая пациентов после РОЕМ и после LSG. Эрнандес Мондрагон и др. опубликовали предварительные результаты ARMA, примененного к небольшой группе пациентов после ПОЭМ с объективными признаками ГЭРБ. Удовлетворительный симптоматический контроль был достигнут у пяти пациентов из шести [73]. Согласно ретроспективным исследованиям, сравнивающим эндоскопические варианты с хирургическим вмешательством, эндоскопия действует одинаково с точки зрения контроля симптомов и улучшения качества жизни, с сопоставимой частотой нежелательных явлений и преимуществом более короткого времени операции и лучшего послеоперационного восстановления.

Какими бы привлекательными ни были эти результаты, к ним следует относиться с осторожностью. Следует принимать во внимание основные ограничения эндоскопического лечения, в первую очередь связанные с гетерогенностью популяции больных ГЭРБ и отсутствием стандартизации процедур. Результаты доступных исследований в основном сосредоточены на симптоматическом улучшении, основанном на отчетах пациентов, или на снижении потребления ИПП после лечения. Фактически, лишь немногие исследования предоставляют точные результаты диагностических тестов после лечения, а объективные результаты, когда они доступны, в основном частичны. Кроме того, размер выборки часто невелик, а последующее наблюдение варьируется в зависимости от исследования. В настоящее время антирефлюксное эндоскопическое лечение не одобрено Европейским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), которое рекомендовало воздержаться от его рутинного использования в своих рекомендациях 2020 года из-за ограниченности данных об отдаленных результатах и потенциальных рисках [75]. Напротив, несмотря на низкое качество доказательств, в клинических рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) 2022 года предлагается рассмотреть возможность применения TIF у пациентов с неприятной регургитацией или изжогой, которые не хотят подвергаться хирургии

ческому вмешательству и не имеют тяжелого эзофагита или грыж пищеводного отверстия диафрагмы > 2 см [7].

По нашему мнению, эндоскопическое лечение не следует рассматривать как замену хирургического вмешательства, но оба подхода должны быть интегрированы в клиническую практику с учетом особенностей каждого пациента, чтобы охватить большую часть населения с ГЭРБ. ARMI может быть принята в качестве процедуры первой линии для лечения долговременных рецидивирующих симптомов ГЭРБ и снижения потребления ИПП у пациентов с доказанной механической несостоятельностью НПС и отсутствием других серьезных анатомических нарушений. Esophyx можно использовать при наличии небольшой грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Когда необходимо восстановление внутрибрюшного сегмента пищевода, хирургическое вмешательство может быть проведено для коррекции значительных дефектов ножки диафрагмы, например, при большой грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

Выводы

Индивидуально разработанные стратегии являются ключом как к успешному лечению хронических и рецидивирующих симптомов ГЭРБ, так и к предотвращению возможных долгосрочных осложнений. В частности, интервенционная эндоскопия имеет большой потенциал в ближайшем будущем. Однако успешное распространение внутрипросветных антирефлюксных методов требует дополнительных исследований с соблюдением строгих критериев включения, стандартизации процедур и объективных результатов. Доступные в настоящее время результаты обнадеживают, но нам все еще нужны подтверждения со стороны проспективных исследований, более крупных групп и более длительного наблюдения.

Литература

1. Zhang D., Liu S., Li Z., Wang R. Global, Regional and National Burden of Gastroesophageal Reflux Disease, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *Ann. Med.* 2022;54:1372–1384. doi: 10.1080/07853890.2022.2074535.
2. Boulton K.H.A., Dettmar P.W. A Narrative Review of the Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) *Ann. Esophagus.* 2022;5:7. doi: 10.21037/aoe-20-80.
3. Tack J., Becher A., Mulligan C., Johnson D.A. Systematic Review: The Burden of Disruptive Gastro-Oesophageal Reflux Disease on Health-Related Quality of Life. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35:1257–1266. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05086.x.
4. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R., Global Consensus Group The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global

Evidence-Based Consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101:1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.

5. Dunn C.P., Wu J., Gallagher S.P., Putnam L.R., Bildzukewicz N.A., Lipham J.C. Understanding the GERD Barrier. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021;55:459–468. doi: 10.1097/MCG.0000000000001547.

6. Gyawali C.P., Kahrlas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., Vaezi M., Sifrim D., Fox M.R., Vela M.F., et al. Modern Diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67:1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.

7. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2022;117:27–56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.

8. Chan Y., Ching J.Y.L., Cheung C.M.Y., Tsoi K.K.F., Polder-Verkiel S., Pang S.H.Y., Quan W.L., Kee K.M., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., et al. Development and Validation of a Disease-Specific Quality of Life Questionnaire for Gastro-Oesophageal Reflux Disease: The GERD-QOL Questionnaire. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;31:452–460. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04187.x.

9. Velanovich V., Vallance S.R., Gusz J.R., Tapia F.V., Harkabus M.A. Quality of Life Scale for Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Am. Coll. Surg.* 1996;183:217–224.

10. Jones R., Junghard O., Dent J., Vakil N., Halling K., Wernersson B., Lind T. Development of the GerdQ, a Tool for the Diagnosis and Management of Gastro-Oesophageal Reflux Disease in Primary Care. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;30:1030–1038. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.

11. Kusano M., Shimoyama Y., Sugimoto S., Kawamura O., Maeda M., Minashi K., Kuribayashi S., Higuchi T., Zai H., Ino K., et al. Development and Evaluation of FSSG: Frequency Scale for the Symptoms of GERD. *J. Gastroenterol.* 2004;39:888–891. doi: 10.1007/s00535-004-1417-7.

12. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI) *J. Voice.* 2002;16:274–277. doi: 10.1016/S0892-1997(02)00097-8.

13. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., Armstrong D., Galmiche J.P., Johnson F., Hongo M., Richter J.E., Spechler S.J., et al. Endoscopic Assessment of Oesophagitis: Clinical and Functional Correlates and Further Validation of the Los Angeles Classification. *Gut.* 1999;45:172–180. doi: 10.1136/gut.45.2.172.

14. Tolone S., Savarino E., Docimo L. Is There a Role for High Resolution Manometry in GERD Diagnosis? *Minerva Gastroenterol.* 2017;63:235–248. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02395-9.

15. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1368–1379. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.

16. Sethi S., Richter J.E. Diet and Gastroesophageal Reflux Disease: Role in Pathogenesis and Management. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017;33:107–111. doi: 10.1097/MOG.0000000000000337.

17. Martin Z., Spry G., Hoult J., Maimone I.R., Tang X., Crichton M., Marshall S. What Is the Efficacy of Dietary, Nutraceutical, and Probiotic Interventions for the Management of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms? A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2022;52:340–352. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.09.015.

18. Miner P., Katz P.O., Chen Y., Sostek M. Gastric Acid Control with Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole: A Five-Way Crossover Study. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98:2616–2620. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08783.x.
19. Subramanian C.R., Triadafilopoulos G. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol. Rep.* 2015;3:41–53. doi: 10.1093/gastro/gou061.
20. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017;11:27–37. doi: 10.5009/gnl15502.
21. Yadlapati R., Hubscher E., Pelletier C., Jacob R., Brackley A., Shah S. Induction and Maintenance of Healing in Erosive Esophagitis in the United States. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;16:967–980. doi: 10.1080/17474124.2022.2134115.
22. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., Sifrim D., Vaezi M., Yadlapati R., Gyawali C.P. ESNM/ANMS Consensus Paper: Diagnosis and Management of Refractory Gastro-esophageal Reflux Disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2021;33:e14075. doi: 10.1111/nmo.14075.
23. Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology.* 2020;158:1250–1261.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014.
24. Chinzon D., Domingues G., Tosetto N., Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: Facts and myths. *Arq. Gastroenterol.* 2022;59:219–225. doi: 10.1590/s0004-2803.202202000-40.
25. Garg V., Narang P., Taneja R. Antacids Revisited: Review on Contemporary Facts and Relevance for Self-Management. *J. Int. Med. Res.* 2022;50:030006052210864. doi: 10.1177/03000605221086457.
26. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S., Metz D.C., Falk G.W., French B., Umscheid C.A., Lewis J.D. Alginate Therapy Is Effective Treatment for GERD Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis. Esophagus.* 2017;30:1–9. doi: 10.1093/dote/dow020.
27. Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.-L., Guarner F., Katelaris P., Smout A., Umar M., et al. Coping with Common Gastrointestinal Symptoms in the Community: A Global Perspective on Heartburn, Constipation, Bloating, and Abdominal Pain/Discomfort May 2013. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014;48:567–578. doi: 10.1097/MCG.0000000000000141.
28. Bor S., Kalkan İ.H., Çelebi A., Dinçer D., Akyüz F., Dettmar P., Özen H. Alginates: From the Ocean to Gastroesophageal Reflux Disease Treatment. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019;30:109–136. doi: 10.5152/tjg.2019.19677.
29. Scarpignato C., Hongo M., Wu J.C.Y., Lottrup C., Lazarescu A., Stein E., Hunt R.H. Pharmacologic Treatment of GERD: Where We Are Now, and Where Are We Going? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2020;1482:193–212. doi: 10.1111/nyas.14473.
30. Shinozaki S., Osawa H., Hayashi Y., Miura Y., Lefor A., Yamamoto H. Long-term Vonoprazan Therapy Is Effective for Controlling Symptomatic Proton Pump Inhibitor-resistant Gastroesophageal Reflux Disease. *Biomed. Rep.* 2021;14:32. doi: 10.3892/br.2021.1408.
31. Yang X., Li Y., Sun Y., Zhang M., Guo C., Mirza I.A., Li Y.-Q. Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2018;63:302–311. doi: 10.1007/s10620-017-4866-6.
32. Dallemagne B., Weerts J.M., Jhaes C., Markiewicz S., Lombard R. Laparoscopic

Nissen Fundoplication: Preliminary Report. *Surg. Laparosc. Endosc.* 1991;1:138–143.

33. Frazzoni M., Piccoli M., Conigliaro R., Frazzoni L., Melotti G. Laparoscopic Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:14272–14279. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14272.

34. Higgins R.M., Gould J.C. The Pros and Cons of Partial Versus Total Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2020;30:117–120. doi: 10.1089/lap.2019.0297.

35. Pauwels A., Boecxstaens V., Andrews C.N., Attwood S.E., Berrisford R., Bisschops R., Boeckxstaens G.E., Bor S., Bredenoord A.J., Cicala M., et al. How to Select Patients for Antireflux Surgery? The ICARUS Guidelines (International Consensus Regarding Preoperative Examinations and Clinical Characteristics Assessment to Select Adult Patients for Antireflux Surgery) *Gut.* 2019;68:1928–1941. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318260.

36. Yadlapati R., Hungness E.S., Pandolfino J.E. Complications of Antireflux Surgery. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113:1137–1147. doi: 10.1038/s41395-018-0115-7.

37. Richter J.E., Kumar A., Lipka S., Miladinovic B., Velanovich V. Efficacy of Laparoscopic Nissen Fundoplication vs Transoral Incisionless Fundoplication or Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1298–1308.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.021.

38. Oelschlager B.K., Quiroga E., Parra J.D., Cahill M., Polissar N., Pellegrini C.A. Long-Term Outcomes After Laparoscopic Antireflux Surgery. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103:280–287. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01606.x.

39. McKinley S.K., Dirks R.C., Walsh D., Hollands C., Arthur L.E., Rodriguez N., Jhang J., Abou-Setta A., Pryor A., Stefanidis D., et al. Surgical Treatment of GERD: Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg. Endosc.* 2021;35:4095–4123. doi: 10.1007/s00464-021-08358-5.

40. Dominitz J.A., Dire C.A., Billingsley K.G., Todd-Stenberg J.A. Complications and Antireflux Medication Use After Antireflux Surgery. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:299–305. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.019. [PubMed]

41. Kalapala R., Singla N., Reddy D.N. Endoscopic Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Panacea for Proton Pump Inhibitors Dependent/Refractory Patients. *Dig. Endosc.* 2022;34:687–699. doi: 10.1111/den.14169. [PubMed]

42. SAGES Guidelines Committee. Auyang E.D., Carter P., Rauth T., Fanelli R.D. SAGES Clinical Spotlight Review: Endoluminal Treatments for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) *Surg. Endosc.* 2013;27:2658–2672. doi: 10.1007/s00464-013-3010-8.

43. Sowa P., Samarasekera J.B. Nonablative Radiofrequency Treatment for Gastroesophageal Reflux Disease (STRETTA) *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2020;30:253–265. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.006.

44. Stefanidis G., Viazis N., Kotsikoros N., Tsoukalas N., Lala E., Theocharis L., Fassaris A., Manolakopoulos S. Long-Term Benefit of Transoral Incisionless Fundoplication Using the Esophyx Device for the Management of Gastroesophageal Reflux Disease Responsive to Medical Therapy: Esophyx for GERD. *Dis. Esophagus.* 2016;30:1–8. doi: 10.1111/dote.12525.

45. Håkansson B., Montgomery M., Cadiere G.B., Rajan A., Bruley des Varannes S., Lerhun M., Coron E., Tack J., Bisschops R., Thorell A., et al. Randomised Clinical Trial:

Transoral Incisionless Fundoplication vs. Sham Intervention to Control Chronic GERD. *Aliment. Pharm. Ther.* 2015;42:1261–1270. doi: 10.1111/apt.13427.

46. Rouphael C., Padival R., Sanaka M.R., Thota P.N. Endoscopic Treatments of GERD. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2018;16:58–71. doi: 10.1007/s11938-018-0170-6.

47. Muls V., Eckardt A.J., Marchese M., Bastens B., Buset M., Devière J., Louis H., Rajan A., Daniel M.A., Costamagna G. Three-Year Results of a Multicenter Prospective Study of Transoral Incisionless Fundoplication. *Surg. Innov.* 2013;20:321–330. doi: 10.1177/1553350612459275.

48. Wittteman B.P.L., Conchillo J.M., Rinsma N.F., Betzel B., Peeters A., Koek G.H., Stassen L.P.S., Bouvy N.D. Randomized Controlled Trial of Transoral Incisionless Fundoplication Vs. Proton Pump Inhibitors for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2015;110:531–542. doi: 10.1038/ajg.2015.28.

49. Ramai D., Shapiro A., Barakat M., Facciorusso A., Dull A., Chandan S., Adler D.G. Adverse Events Associated with Transoral Incisionless Fundoplication (TIF) for Chronic Gastroesophageal Reflux Disease: A MAUDE Database Analysis. *Surg. Endosc.* 2022;36:4956–4959. doi: 10.1007/s00464-021-08851-x.

50. Huang X., Chen S., Zhao H., Zeng X., Lian J., Tseng Y., Chen J. Efficacy of Transoral Incisionless Fundoplication (TIF) for the Treatment of GERD: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Surg. Endosc.* 2017;31:1032–1044. doi: 10.1007/s00464-016-5111-7.

51. Bell R.C.W., Mavrelis P.G., Barnes W.E., Dargis D., Carter B.J., Hoddinott K.M., Sewell R.W., Trad K.S., DaCosta Gill B., Ihde G.M. A Prospective Multicenter Registry of Patients with Chronic Gastroesophageal Reflux Disease Receiving Transoral Incisionless Fundoplication. *J. Am. Coll. Surg.* 2012;215:794–809. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.07.014.

52. Trad K.S., Barnes W.E., Simoni G., Shughoury A.B., Mavrelis P.G., Raza M., Heise J.A., Turgeon D.G., Fox M.A. Transoral Incisionless Fundoplication Effective in Eliminating GERD Symptoms in Partial Responders to Proton Pump Inhibitor Therapy at 6 Months: The TEMPO Randomized Clinical Trial. *Surg. Innov.* 2015;22:26–40. doi: 10.1177/1553350614526788.

53. Trad K.S., Barnes W.E., Prevou E.R., Simoni G., Steffen J.A., Shughoury A.B., Raza M., Heise J.A., Fox M.A., Mavrelis P.G. The TEMPO Trial at 5 Years: Transoral Fundoplication (TIF 2.0) Is Safe, Durable, and Cost-Effective. *Surg. Innov.* 2018;25:149–157. doi: 10.1177/1553350618755214.

54. Hunter J.G., Kahrilas P.J., Bell R.C.W., Wilson E.B., Trad K.S., Dolan J.P., Perry K.A., Oelschlager B.K., Soper N.J., Snyder B.E., et al. Efficacy of Transoral Fundoplication vs Omeprazole for Treatment of Regurgitation in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2015;148:324–333.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.009.

55. Frazzoni M., Conigliaro R., Manta R., Melotti G. Reflux Parameters as Modified by EsophyX or Laparoscopic Fundoplication in Refractory GERD: EsophyX Fundoplication in Refractory GERD. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:67–75. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04677.x.

56. Testoni P.A., Testoni S., Distefano G., Mazzoleni G., Fanti L., Passaretti S. Transoral Incisionless Fundoplication with EsophyX for Gastroesophageal Reflux Disease: Clinical Efficacy Is Maintained up to 10 Years. *Endosc. Int. Open.* 2019;7:E647–E654. doi: 10.1055/a-0820-2297.

57. Tyberg A., Choi A., Gaidhane M., Kahaleh M. Transoral Incisionless Fundoplication for Reflux after Peroral Endoscopic Myotomy: A Crucial Addition to Our Arsenal. *Endosc. Int. Open.* 2018;6:E549–E552. doi: 10.1055/a-0584-6802.
58. Lee D.P., Chang K.J. Endoscopic Management of GERD. *Dig. Dis. Sci.* 2022;67:1455–1468. doi: 10.1007/s10620-022-07390-2.
59. Inoue H., Ito H., Ikeda H., Sato C., Sato H., Phalanusitthepha C., Hayee B., Eleftheriadis N., Kudo S.-E. Anti-Reflux Mucosectomy for Gastroesophageal Reflux Disease in the Absence of Hiatus Hernia: A Pilot Study. *Ann. Gastroenterol.* 2014;27:346–351.
60. Shimamura Y., Inoue H. Anti-reflux Mucosectomy: Can We Do Better? *Dig. Endosc.* 2020;32:736–738. doi: 10.1111/den.13632.
61. Inoue H., Sumi K., Tatsuta T., Ikebuchi Y., Tuason J. 998 Clinical Results of Anti-reflux Mucosectomy (ARMS) for Refractory Gerd. *Gastrointest. Endosc.* 2017;85:AB120. doi: 10.1016/j.gie.2017.03.196.
62. Yang X., Tan J., Liu Y., Feng Y., Shi R. Comparison of 180° Anti-Reflux Mucosectomy versus 270° Anti-Reflux Mucosectomy for Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Retrospective Study. *Surg. Endosc.* 2022;36:5002–5010. doi: 10.1007/s00464-021-08857-5.
63. Sumi K., Inoue H., Kobayashi Y., Iwaya Y., Abad M.R.A., Fujiyoshi Y., Shimamura Y., Ikeda H., Onimaru M. Endoscopic Treatment of Proton Pump Inhibitor-refractory Gastroesophageal Reflux Disease with Anti-reflux Mucosectomy: Experience of 109 Cases. *Dig. Endosc.* 2021;33:347–354. doi: 10.1111/den.13727.
64. Yeh J.-H., Lee C.-T., Hsu M.-H., Lin C.-W., Hsiao P.-J., Chen C.-L., Wang W.-L. Antireflux Mucosal Intervention (ARMI) Procedures for Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2022;15:175628482210949. doi: 10.1177/17562848221094959.
65. Wong H.J., Su B., Attar M., Kuchta K., Stearns S., Linn J.G., Haggerty S.P., Denham W., Ujiki M.B. Anti-Reflux Mucosectomy (ARMS) Results in Improved Recovery and Similar Reflux Quality of Life Outcomes Compared to Laparoscopic Nissen Fundoplication. *Surg. Endosc.* 2021;35:7174–7182. doi: 10.1007/s00464-020-08144-9.
66. Yoo I.K., Ko W.J., Kim H.S., Kim H.K., Kim J.H., Kim W.H., Hong S.P., Yeniova A.Ö., Cho J.Y. Anti-Reflux Mucosectomy Using a Cap-Assisted Endoscopic Mucosal Resection Method for Refractory Gastroesophageal Disease: A Prospective Feasibility Study. *Surg. Endosc.* 2020;34:1124–1131. doi: 10.1007/s00464-019-06859-y.
67. Monino L., Gonzalez J.-M., Vitton V., Barthet M. Antireflux Mucosectomy Band in Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Pilot Study for Safety, Feasibility and Symptom Control. *Endosc. Int. Open.* 2020;08:E147–E154. doi: 10.1055/a-1038-4012.
68. Deshmukh A., Parsa N., Elmeligui A., Nieto J. Antireflux Band Mucosectomy: A Novel Minimally Invasive Approach for the Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *VideoGIE.* 2022;7:340–343. doi: 10.1016/j.vgie.2022.04.001.
69. Garg R., Mohammed A., Singh A., Schleicher M., Thota P.N., Rustagi T., Sanaka M.R. Anti-Reflux Mucosectomy for Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endosc. Int. Open.* 2022;10:E854–E864. doi: 10.1055/a-1802-0220.
70. Inoue H., Tanabe M., de Santiago E.R., Abad M.R.A., Shimamura Y., Fujiyoshi Y., Ueno A., Sumi K., Tomida H., Iwaya Y., et al. Anti-Reflux Mucosal Ablation (ARMA) as a

New Treatment for Gastroesophageal Reflux Refractory to Proton Pump Inhibitors: A Pilot Study. Endosc. Int. Open. 2020;08:E133–E138. doi: 10.1055/a-1031-9436.

71. Tanabe M., Inoue H., Ueno A., Shimamura Y., Fukuda H., Sumi K., Tomida H., Iwaya Y., Ikeda H., Onimaru M. Sa1255 A novel endoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease; anti-reflux mucosal ablation (ARMA) *Gastrointest. Endosc. 2019;89:AB190. doi: 10.1016/j.gie.2019.03.145.*

72. Hernández Mondragón O.V., Zamarripa Mottú R.A., García Contreras L.F., Gutiérrez Aguilar R.A., Solórzano Pineda O.M., Blanco Velasco G., Murcio Perez E. Clinical Feasibility of a New Antireflux Ablation Therapy on Gastroesophageal Reflux Disease (with Video) *Gastrointest. Endosc. 2020;92:1190–1201. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.046.*

73. Hernández Mondragón O.V., Pintor J.C., Gutierrez Aguilar R.A., Garcia-Contreras L., Pineda O.S., Zamarripa Mottú R.A., Blanco-Velasco G., Murcio-Pérez E. Sa1247 Antireflux ablation therapy (ARAT), for reflux disease after poem procedure. early clinical experience. *Gastrointest. Endosc. 2020;91:AB130. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.1043.*

74. Debourdeau A., Vitton V., Monino L., Barthet M., Gonzalez J.-M. Antireflux Mucosectomy Band (ARM-b) in Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease After Bariatric Surgery. *Obes. Surg. 2020;30:4654–4658. doi: 10.1007/s11695-020-04753-4.*

75. Weusten B.L.A.M., Barret M., Bredenoord A.J., Familiari P., Gonzalez J.-M., van Hooft J.E., Lorenzo-Zúñiga V., Louis H., Martinek J., van Meer S., et al. Endoscopic Management of Gastrointestinal Motility Disorders—Part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy. 2020;52:600–614. doi: 10.1055/a-1171-3174.*

Резюме

Торба А.В., Азаб Х.А. Новые перспективы эндоскопического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь имеет высокую заболеваемость и распространенность среди населения. Клинические проявления неоднородны, как и реакция на медикаментозное лечение. Ингибиторы протонной помпы по-прежнему являются наиболее распространенными средствами, используемыми для контроля симптомов рефлюкса и лечения эзофагита, но они не являются универсальным решением для лечения этого заболевания. Пациенты с постоянными тревожными симптомами, несмотря на медикаментозное лечение, те, у кого наблюдаются побочные реакции на лекарства, или те, кто не желает принимать лекарства на протяжении всей жизни, заслуживают достойных альтернатив. Антирефлюксная фундопликация по Ниссену является эффективным вариантом, но риск побочных эффектов ограничивает его распространение. В последние годы были достигнуты успехи в терапевтической эндоскопии, и теперь доступны три основные внутрипросветные альтернативы, включая доставку радиочастотной энергии к пищеводно-желудочному переходу, трансоральную фундопликацию без разреза (ТФ) и антирефлюксные вмешательства на слизистой оболочке (АРМИ), основанные на методах резекции слизистой оболочки (АРМС) и абляции слизистой оболочки (АРМА) с целью ремоделирования кардии. Эндоскопические методы показали интересные результаты, но их распро-

Экологические проблемы экспериментальной и клинической медицины

странение по-прежнему ограничено опытными эндоскопистами в третичных центрах. В этом обзоре обсуждается современное состояние эндоскопического подхода к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), трансoralная безоперационная фундопликация (ТИФ), антирефлюксные вмешательства на слизистой оболочке (АРМИ), антирефлюксная резекция слизистой оболочки (АРМС), антирефлюксная абляция слизистой оболочки (АРМА).

Summary

Torba A.V., Azab Kh.A. *New perspectives in endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease.*

Gastroesophageal reflux disease has a high incidence and prevalence in the general population. Clinical manifestations are heterogenous, and so is the response to medical treatment. Proton pump inhibitors are still the most common agents used to control reflux symptoms and for healing esophagitis, but they are not a one-size-fits-all solution for the disease. Patients with persistent troublesome symptoms despite medical therapy, those experiencing some adverse drug reaction, or those unwilling to take lifelong medications deserve valid alternatives. Anti-reflux Nissen fundoplication is an effective option, but the risk of adverse events has limited its spread. In recent years, advancements in therapeutic endoscopy have been made, and three major endoluminal alternatives are now available, including the delivery of radiofrequency energy to the esophago-gastric junction, transoral incisionless fundoplication (TIF), and anti-reflux mucosal interventions (ARMI) based on mucosal resection (ARMS) and mucosal ablation (ARMA) techniques to remodel the cardia. Endoscopic techniques have shown interesting results, but their diffusion is still limited to expert endoscopists in tertiary centers. This review discusses the state of the art in the endoscopic approach to gastroesophageal reflux disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease (GERD), transoral incisionless fundoplication (TIF), anti-reflux mucosal interventions (ARMI), anti-reflux mucosal resection (ARMS), anti-reflux mucosal ablation (ARMA).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.В. Чайка, Г.П. Победенная, А.С. Бисов, А.Н. Корецкий
*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»*

Введение

Внегоспитальная пневмония (ВП) представляет собой социально-медицинскую проблему из-за значительной распространенности и, нередко, серьезности исходов [1]. Исходы пневмонии определяют своевременность и адекватность терапии и коморбидность. Последняя играет значительную роль при выборе места и объема терапии. Довольно изученными являются профилактика и лечение сочетания ВП и сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов дыхания, эндокринной патологии, в частности с сахарным диабетом [2]. Однако, во внутренней медицине встречаются состояния с неманифестными проявлениями, которые, оставаясь недиагностированными, могут существенно изменить течение ВП в более тяжелую сторону, удлинить период рассасывания пневмонического инфильтрата и, тем самым, оттянуть полное клиническое выздоровление пациента, увеличить расходы пациента на лечение и затраты государства на пациента. Одним из таких состояний является субклинический гипотиреоз. Патология щитовидной железы (ЩЖ) по данным разных исследований в центральной части России встречается у 44-76% населения. Клинически значимый гипотиреоз в структуре заболеваний ЩЖ составляет у 5-7% [4], однако, истинная распространенность субклинического гипотиреоза остается неизученной. Даже у предварительно здорового контингента – военнослужащих, которые имели признаки субклинического гипотиреоза, ВП протекала более тяжело и длительно [8].

Потенциально опасным патогенетическим механизмом, негативно влияющим на скорость процесса выздоровления при ВП, является оксидантный стресс [6], который может усугубиться при ее сочетании с субклиническим гипотиреозом (СГ). Поиск путей

повышения эффективности лечения такого сочетания представляет важную медицинскую задачу. Риск активации тиреоидных процессов с угнетением функции ЩЖ, сопровождается дефицитом селена. Одним из препаратов, оказывающим антиоксидантное действие, а также позитивное на функцию ЩЖ, рассматривают препарат селена. Одними из препаратов, оказывающих антиоксидантное действие, рассматривают препараты селена и этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидола) – ЭМГПС [8].

Селен и ЭМГПС моделируют иммунитет, являются антиоксидантами и обладают защитным влиянием на цитоплазматические мембраны, не допуская их повреждения, и противодействуют нарушению хромосомного материала [10,11], что может быть полезным при ВП, сочетанной с субклиническим гипотиреозом [5].

Цель работы – клиническая и патогенетическая оценка терапии ВП, сочетанной с субклиническим гипотиреозом, с дополнением традиционной терапии препаратом с содержанием селена и ЭМГПС.

Материал и методы исследования

Исследование проведено у 188 больных с ВП II-III клинических групп в среднем возрасте ($41,7 \pm 3,6$) лет. Среди исследованных женщин было 116 (54,4%), мужчин – 72 (45,6%).

ВП без признаков СГ была диагностирована у 93 пациентов – группа А, 67 больных с признаками диагностированного гипотиреоза составили группу Б. Всем больным, наряду с общеклиническим и биохимическим исследованием анализов крови, мочи, в крови определяли уровень С-реактивного белка (СРБ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина сыворотки (свТ₄), проводили ультразвуковое исследование ЩЖ. Состояние перекисного окисления липидов изучали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) по описанной методике [3]. Активность ферментов антиоксидантной защиты (каталазы) и супероксиддисмутазы определяли по имеющимся рекомендациям [7]. В зависимости от проводимой терапии больные группы Б методом слепой рандомизации были разделены на 2 подгруппы Б1 – 33 больных и Б2 – 34 пациента. Группа А и подгруппа Б1 получали традиционную терапию ВП согласно существующим рекомендациям, подгруппе Б2 на госпитальном этапе лечение дополняли препаратом селена (Селен-актив с содержанием селена 100 мг в 1 таб.) и ЭМГПС внутривенно по 500 мг и амбулаторно по 250 мг 3 раза в день 10 дней. Клинические и биохимические показатели оценивали в начале на-

блюдения, при выписке и через 1 мес. Клинические и биохимические показатели оценивали в начале наблюдения и при выписке.

Все исследования также проводили у 34 практически здоровых добровольцев в таком же гендерном и возрастном диапазоне (контрольная группа).

Полученные результаты и их обсуждение

У всех пациентов, поступивших для лечения в стационарное терапевтическое отделение, была диагностирована ВП II-III клинической группы. СГ был диагностирован у 19 больных (28,4%), на этапе стационарного лечения ВП – у 48 пациентов (71,6%). У всех больных, поступивших на лечение, была диагностирована ВП с право- или левосторонним расположением пневмонического инфильтрата с повышением температуры до фебрильных (38,5-38,7°C или субфебрильных цифр 37,5-37,8°C). Всех пациентов беспокоил кашель с отхождением гнойной или слизисто-гнойной мокроты. Пациенты также жаловались на слабость, утомляемость: астенический синдром беспокоил больных из группы А в 47 случаях (38,8%), пациентов с СГ – у 44 лиц с ВП (65,7%). После старта терапии у больных группы А эффективность лечения на 3-и сутки была отмечена в 86 случаях (71,1%), в подгруппах Б1 и Б2 соответственно у 21 (63,6%) и у 23 больных (67,6%). После назначения терапии второй линии у всех пациентов группы А и подгрупп Б1 и Б2 была отмечена эффективность терапии с признаками клинического выздоровления. При этом у больных группы А нормализация температуры тела произошла, в среднем, на 5-й день, в группе Б – на 6-7й день. На 10-й день пребывания в терапевтическом отделении полное рассасывание пневмонического инфильтрата состоялось у 96 больных (79,3%) из группы А, в подгруппе Б1 – у 24 пациентов (72,7%), в подгруппе Б2 – у 27 лиц (79,4%), у остальных пациентов была отмечена позитивная рентгенологическая динамика с уменьшением размеров и интенсивности инфильтрации.

При анализе показателей, характеризующих процессы липопероксидации-антиоксидантной защиты, было выявлено (см. табл. 1), что у пациентов группы А величины ДК и МДА были значительно повышенными по сравнению с референтной нормой и значительно возрастали по сравнению с активностью ферментов антиоксидантной защиты, что характеризовало состояние оксидантного стресса у больных и отмечалось в других исследованиях пациентов с ВП и сопутствующей патологией [6].

К завершению стационарного лечения у больных группы А показатели липопероксидации достигли верхних границ референтной нормы, при этом показатели антиоксидантной защиты каталаза и супероксиддисмутаза (СОД) продолжили значительный рост соответственно в 1,2 и 1,2 раза ($p<0,05$) в ответ на снижение показателей липопероксидации. Каталаза и СОД у пациентов группы А стали к концу курса терапии превышать референтную норму соответственно в 1,8 и 1,5 раза ($p<0,01$). В подгруппах Б1 и Б2 при незначительной разнице в клинических показателях в частности, в количестве пациентов с полностью рассосавшимся пневмоническим инфильтратом, существенные отличия наблюдались в показателях липопероксидации и антиоксидантной защиты. Так, у больных подгруппы Б2 уровень ДК стал ниже, чем в подгруппе Б1, в 1,2 раза ($p<0,05$), однако, остался выше, чем референтная норма, в 1,3 раза ($p<0,05$), а МДА к выписке стал в 1,2 раза ($p<0,05$) ниже, чем в подгруппе Б1, но в 1,4 раза выше ($p<0,01$), чем у практически здоровых.

Таблица 1

Содержание показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови исследованных больных в динамике дифференцированного лечения ($M \pm m$)

Показатель: <u>До лечения</u> После лечения	Здоровые лица (n=34)	Группа Б (n=67)		Группа А (n=121)
		Подгруппа Б1 n=33	Подгруппа Б2 n=34	
ДК, ммоль/л	14,56±0,21	27,53±2,74* ** 21,56±1,72 ^{so}	27,53±2,74* ** 18,32±1,46 ^{so}	20,29±2,13* 15,73±1,24 ^o
МДА, ммоль/л	6,24±0,42	14,66±1,24* ** 10,25±0,84 ^{*)so}	14,63±1,27* ** 8,49±0,74 ^{so}	10,57±1,12* 7,05±0,49 ^o
Каталаза, мкат/час/л	16,71± 0,9	19,1± 2,13* 22,81±0,69	19,3± 1,91* 27,4±1,58	26,6± 1,2* 31,4±1,65 ^{so}
СОД, МЕмгНб	28,4± 1,2	29,9± 1,31 32,72± 1,26	29,8± 1,29 36,93± 1,28 ^{so}	36,9± 1,2* 43,84± 2,6 ^{so}

Примечания: * - $p<0,05$ при сравнении показателей со здоровыми лицами; ** - $p<0,05$ при сравнении показателей между группами; ^o - $p<0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

В то же время активность каталазы к концу курса лечения у больных подгруппы Б2 возросла по сравнению с аналогичной подгруппы Б1, в 1,2 раза, но продолжила быть ниже, чем в группе А, на 14%. У больных подгруппы Б2 наблюдались однонаправленные

с динамикой каталазы изменения СОД: возрастание в 1,13 раза, чем у подгруппы Б1, но ниже, чем у пациентов группы А, в 1,2 раза ($p < 0,05$). Такую динамику ферментов липопероксидации и антиоксидантной защиты мы связывали с антиоксидантной активностью препарата, содержащего селен и ЭМПКС [5, 8, 11]. У пациентов подгруппы Б2 наблюдалось полное рассасывание пневмонического инфильтрата, чего не наблюдалось в подгруппе Б1.

Выводы

1. У пациентов с ВП, сочетанной с субклиническим гипотиреозом, отмечалась более торпидная динамика ВП по сравнению с пациентами с ВП без СГ.
2. У больных с ВП и ВП, сочетанной с СГ, в начале лечения диагностировался оксидантный стресс, выраженность которого была более значительной, у больных с коморбидностью ВП и СГ.
3. При применении дифференцированной терапии у больных с ВП, сочетанной с СГ, были получены результаты по более интенсивному снижению активности ферментов липопероксидации со значительным повышением активности ферментов антиоксидантной защиты, и более полное клиническое и рентгенологическое выздоровление, чем у больных, которые такое лечение не получали.
4. Дальнейшие исследования будут посвящены изучению метаболитов оксида азота у больных с ВП, сочетанной с СГ.

Литература

1. Алкина М.В., Курпирянова И.Н., Бельтюков Е.К. Клинико-лабораторные особенности внебольничной пневмонии у лиц с коморбидной патологией. Уральский мед. журн. 2016;11:60-66. [Alkina M.V., Kupriyanova I.N., Beltyukov E.K. Clinical and laboratory features of community-acquired pneumonia in persons with comorbid pathology. Ural Medical Journal. 2016;11:60-66. (In Russ)].
2. Болотова Е.В., Колпаков М.В., Шульженко Л.В. Факторы риска летального исхода у пациентов с внебольничной пневмонией. Матер. XXVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. 2017: 105. [Bolotova E.V., Kolpakov M.V., Shulzhenko L.V. Risk factors for death in patients with community-acquired pneumonia. Materials of the XXVII National Congress on Respiratory Diseases. 2017:105. (In Russ)].
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.М. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаборат. дело. 1983;3:33-35. [Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.M. Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratory. case. 1983;3: 33-35. (in Russ)].
4. Голивец, Т.П. Онкологическая и неонкологическая патология щитовидной железы у жителей Белгородской области в постчернобыльский период: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Российская АМН, Медицинский радиологи-

ческий научный центр, Научная библиотека диссертаций и авторефератов. Обнинск, 2003. 36 с. [Golivets, T.P. Oncological and non-oncological pathology of the thyroid gland in residents of the Belgorod region in the post-Chernobyl period: Abstract of thesis. dis. ...cand. honey. Sciences / Russian Academy of Medical Sciences, Medical Radiological Research Center, Scientific Library of Dissertations and Abstracts. Obninsk, 2003. 36 p. (in Russ)]

5. Каминский А.В., Киселева И.А., Теплая Е.В. Клинические возможности применения лапчатки белой в профилактике и лечении патологии щитовидной железы. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение. 2014;1: 68-75. [Kaminskiy A.V., Kiseleva I.A., Teplaya E.V. Clinical possibilities of using white cinquefoil in the prevention and treatment of thyroid pathology. ENDOCRINOLOGY: news, opinions, training. 2014;1: 68-75. (In Russ)].

6. Левитан Б.Н., Орлов М.А., Орлова А.В., Иванов А.Л. Клинико-диагностическое значение исследований антиоксидантного статуса и цитокиновой регуляции при внебольничной пневмонии. Сборник тезисов III Съезда терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа, Ставрополь. 2016: 83. [Levitani B.N., Orlov M.A., Orlova A.V., Ivanov A.L. Clinical and diagnostic significance of studies of antioxidant status and cytokine regulation in community-acquired pneumonia. Collection of theses of the 3rd Congress of Therapists of the North Caucasus Federal District, Stavropol. 2016: 83. (In Russ)].

7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаборат. дело. 1988;1: 16-19. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. Laboratory case. 1988;1: 16-19. (in Russ)].

8. Опыт применения мексидола в неврологической практике / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Л.В. Стаховская и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – №118 (10). – С. 97–107. [Opyt primeneniya meksidola v klinicheskoy practice / O.A.Gromova, I.Yu.Torshin, L.V.Stakhovskaya et al. // Zhurn.nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. - . – 2018. – №118 (10). – P. 97-107.(In Russ)].

9. Рубцов Ю.Е., Халимов Ю.Ш., Гусев Р.В. Особенности тиреоидного статуса у военнослужащих с внебольничными пневмониями. Сб. трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.: ДизайнПресс, 2016:105. [Rubtsov Yu.E., Khalimov Yu.Sh., Gusev R.V. Features of thyroid status in military personnel with community-acquired pneumonia. Sat. proceedings of the Congress. XXVI National Congress on Respiratory Diseases. M.: DesignPress, 2016:105. (In Russ)].

10. Рустембекова С.А., Аметов А.С., Тлиашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы. РМЖ: Эндокринология. 2008;16:1078. [Rustembekova S.A., Ametov A.S., Tliashinova A.M. Elemental imbalance in thyroid pathology. RMJ: Endocrinology. 2008: 16(16):1078. (In Russ)]

11. Zimmermann V.B., Khrle. J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. Thyroid. 2002;12: 867-878.

Резюме

Чайка Н.В., Победенная Г.П., Бисов А.С., Корецкий А.В. Клиническая эффективность дифференцированной терапии у больных внегоспитальной пневмонией, сочетанной с субклиническим гипотиреозом

У пациентов с коморбидным субклиническим гипотиреозом (СГ) внегоспитальная пневмония (ВП) протекала более тяжело и длительно. С учетом одного из основных патогенетических механизмов ВП – оксидантного стресса, для лечения рекомендуются препараты, позитивно влияющие на функцию ЩЖ и коррекцию оксидантного стресса. Целью работы было изучить клинический и патогенетический ответ на терапию ВП, сочетанной с СГ, с дополнением препаратом с содержанием селена и мексидола. Исследование проведено у 188 больных с ВП II-III клинических групп. ВП без признаков СГ была диагностирована у 121 пациента - группа А, 67 больных с признаками СГ составили группу Б. У пациентов определяли концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), активность ферментов антиоксидантной защиты каталазы и супероксиддисмутазы. У пациентов с ВП, сочетанной с СГ, отмечалась более торпидная динамика ВП по сравнению с пациентами с ВП без СГ. У больных с ВП, сочетанной с СГ, в начале лечения диагностировался оксидантный стресс. При применении дифференцированной терапии у больных с ВП, сочетанной с СГ, были получены результаты по более интенсивному снижению активности ферментов липопероксидации со значительным повышением активности ферментов антиоксидантной защиты у больных, получавших дополнительное лечение препаратом селена и мексидола и полное рассасывание пневмонического инфильтрата.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, субклинический гипотиреоз, традиционная терапия, селен-актив.

Summary

Chaika N.V., Pobedyonnaya G.P., Bisov A.S., Koretsky A.V. Clinical efficacy of differentiated therapy in patients with out-hospital pneumonia combined with subclinical hypothyroidism.

In patients with comorbid subclinical hypothyroidism (SH), out-hospital pneumonia (P) was more severe and prolonged. Taking into account one of the main pathogenetic mechanisms of P – oxidant stress, a drug that positively affects the function of the thyroid gland and the correction of oxidant stress is recommended for treatment. The aim of the work was to study the clinical and pathogenetic response to the therapy of P combined with SG, with the addition of a drug containing selenium and mexidol. The study was conducted in 188 patients with P II-III clinical groups. P without signs of SH was diagnosed in 121 patients - group A, 67 patients with signs of SH were group B. In patients, concentrations of diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA), activity of antioxidant defense enzymes catalase and superoxide dismutase were determined. Depending on the therapy, the patients of group B were divided into 2 subgroups B1 – 33 patients and B2 – 34 patients. Group A and subgroup B1 received traditional VP therapy, subgroup B2 was supplemented with selenium and mexidol. In patients with P combined with SH, there was a more torpid dynamics of VP compared to patients with P without SH. In patients with P combined with SH, oxidative stress was diagnosed at the beginning of treatment. When using differentiated therapy in patients with P combined with SH, results were obtained for a more intensive decrease in the activity of lipoperoxidation enzymes with a significant increase in the activity of antioxidant defense enzymes in patients receiving additional treatment with selenium and mexidol and complete disappearance of pneumonia.

Keywords: out-hospital pneumonia, subclinical hypothyroidism, traditional therapy, selenium-active, mexidol.

ПРИМЕНЕНИЕ НИЦЕРГОЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СТАДИИ ДОКРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Н.В. Чернова, В.В. Долгополов

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

Введение

Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) представляет собой значительную медико-социальную задачу. Они составляют более 20% всех видов сердечно-сосудистой патологии, что соответствует 2 – 3% от общей численности населения [9]. Число этих больных увеличивается с возрастом, составляя к 70 годам жизни уже 5 – 7% [4]. Особенностью этих заболеваний является тенденция к неуклонному прогрессированию процесса, высокой степени инвалидизации, ампутаций и летальности. При естественном течении атеросклеротического поражения, в частности в аорто-подвздошном сегменте, более 1/3 больных умирает в первые 5 – 8 лет от начала болезни, а в 25 – 50% случаев за этот же срок проводится ампутация пораженной конечности [5]. Даже при лечении пациентов в условиях специализированного стационара количество ампутаций достигает 10 – 20%, а летальность – 15% [1]. Через 5 лет после ампутации умирает 62% больных. Даже в стадии докритической ишемии ХОЗАНК резко снижают качество жизни больных [3]. Основным или базисным разделом лечения больных ХОЗАНК является перманентная терапия, проводимая в амбулаторных условиях. Дополнением к ней могут быть эпизоды интенсивного лечения в стационаре или же хирургическое вмешательство [4]. Наиболее оптимальным методом лечения ХОЗАНК является применение препаратов простагландинов E1 [5,6]. Однако применение алыпростадилла связано с высокой стоимостью, отсутствием его энтеральных форм, что ограничивает его применение в качестве препарата базисной терапии. С целью оптимизации результатов лечения ХОЗАНК в стадии докритической

ишемии мы применили препарат Сермион [2]. Лекарство улучшает периферическое и мозговое кровообращения, а также является альфа-адреноблокатором. Основное действующее вещество препарата **ницерголин** является производным **эрголина** и улучшает гемодинамические и метаболические процессы, протекающие в головном мозге. Препарат понижает агрегацию тромбоцитов, а также улучшает реологию крови, помимо этого он ускоряет кровоток в нижних и верхних конечностях. Улучшение кровотока обусловлено альфа 1-адреноблокирующим действием. Сермион напрямую воздействует на системы церебральных нейротрансмиттеров - допаминергическую, норадренергическую и ацетилхолинергическую, что благоприятно отражается на когнитивных процессах. При длительном применении препарата у пациентов наблюдалось уменьшение выраженности связанных с деменцией поведенческих нарушений, а также улучшалась когнитивная функция организма. Учитывая патогенетическую целесообразность применения ницерголина у больных с ХОЗАНК, мы провели настоящее исследование.

Цель исследования - изучить применение ницерголина в комплексном лечении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в стадии докритической ишемии.

Материалы и методы исследования

За период 2016-2021 годы мы применили Сермион в комплексном лечении 158 больных с ХОЗАНК в стадии докритической ишемии. У всех больных была окклюзия бедренно-подколенного сегмента. Состав базисной терапии составлял пентоксифиллин-ретард от 800 до 1200 мг в сутки, аторвастатин 10-20 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота – 75-100 мг в сутки. Сермион применялся в суточной дозе 30 мг. Длительность наблюдения составляла 3 месяца. У ряда больных предварительно был проведен курс лечения альпростадиллом (вазапростан) в суммарной дозе 200-400 мкг. Больные были разделены на 2 группы: 1-я (74 больных) - у которых не было предварительного курса лечения альпростадиллом, больные получали базисную терапию и Сермион (контрольная группа 1-А – 82 больных, у которых применялась только базисная терапия) и 2-я (84 больных) – у которых предварительно был проведен курс лечения альпростадиллом (контроль – группа 2-А – 78 больных, у которых после проведения курса альпростадиллом применялась только базисная терапия). Исследовались следующие показатели: динамика

дистанции перемежающейся хромоты, показателей регионарного артериального давления (лодыжечно-плечевой индекс – ЛПИ), транскутанная оксигемометрия в первом межпальцевом промежутке. Характеристика групп приведена в Таблице 1.

Таблица 1

Состав групп больных

	Группа 1 (n=74)	Группа 1А (n=82)	Группа 2 (n=84)	Группа 2А (n=78)
Пол:				
Мужчины:	71	77	80	76
Женщины:	3	5	4	2
Степень ишемии (по Фонтену- Покровскому)	2А – 36 2Б – 38	2А – 42 2Б – 40	2А – 40 2Б – 44	2А – 37 2Б – 41
Возраст	От 41 до 74 (ср. 56±1,5)	От 42 до 77 (ср. 55±1,7)	От 40 до 74 (ср. 56±1,3)	От 41 до 76 (ср. 55±1,4)
Дистанция перемежающейся хромоты (м)	156±12	161±21	171±22	168±16
Показатель лодыжечно- плечевого индекса	0,56±0,08	0,54±0,07	0,61±0,11	0,60±0,09
Показатели транскутанной оксигемометрии (мм. рт. ст.)	43,4±1,31	42,9±1,38	43,2±1,34	43,1±1,32

Полученные результаты и их обсуждение

Полученные результаты приведены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, применение Сермиона в комплексной терапии ХОЗАНК позволило существенно оптимизировать результаты лечения как в первой, так и во второй группе. Существенно увеличилась дистанция безболевого ходьбы, показатели ЛПИ и насыщения тканей кислородом (Рисунки 1,2,3).

Особенно это выражено в группе больных, получавших предварительно курсовое лечение альпростадиллом, что позволяет полагать, что Сермион пролонгирует действие альпростадилла. Все больные первой и второй группы отмечают существенное улучшение качества жизни, особенно выраженное в группе 2.

Динамика основных показателей

	Группа 1 (n=74)	Группа 1А (n=82)	Группа 2 (n=84)	Группа 2А (n=78)
Дистанция перемежающейся хромоты (м)	1-й месяц 232±14	1-й месяц 201±12	1-й месяц 423±18	1-й месяц 366±14
	2-й месяц 311±16	2-й месяц 223±14	2-й месяц 488±19	2-й месяц 412±18
Показатель лодыжечно-плечевого индекса	1-й месяц 0,65±0,08	1-й месяц 0,61±0,07	1-й месяц 0,78±0,09	1-й месяц 0,65±0,08
	2-й месяц 0,71±0,06	2-й месяц 0,66±0,06	2-й месяц 0,86±0,09	2-й месяц 0,74±0,06
Показатели транскутанной оксигеметрии (мм. рт. ст.)	43,4±1,31	42,9±1,38	43,2±1,34	43,1±1,32
	1-й месяц 46,3±1,34	1-й месяц 44,7±1,36	1-й месяц 51,3±1,41	1-й месяц 49,1±1,36
	2-й месяц 51,8±1,26	2-й месяц 48,7±1,37	2-й месяц 58,3±1,37	2-й месяц 54,1±1,33

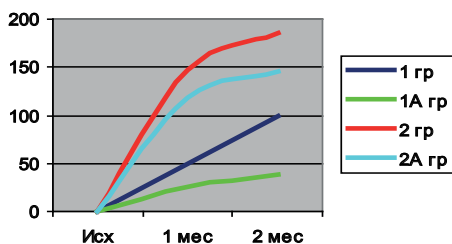


Рисунок 1. Процентный прирост дистанции безболевой ходьбы.

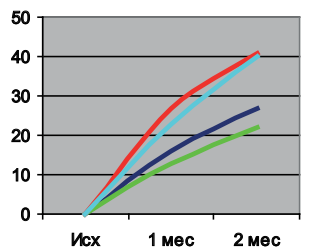


Рисунок 2. Процентный прирост показателей регионарного давления.

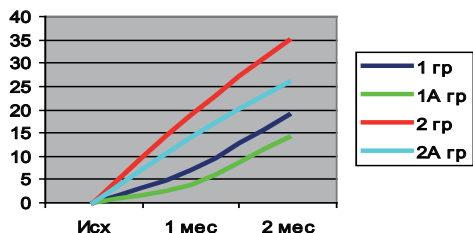


Рисунок 3. Процентный прирост показателей транскутанной оксигеметрии.

Выводы

Применение Сермиона в комплексной терапии ХОЗАНК позволяет существенно оптимизировать результаты лечения, увеличить

дистанцию безболевого ходьбы, улучшить показатели регионарной гемодинамики и тканевого дыхания, повысить качество жизни больных. Препарат может быть рекомендован для применения в комплексной терапии больных ХОЗАНК.

Литература

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва, 2019. 89 с. Bockeria L.A., Pokrovsky A.V. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow, 2019. 89 p.
2. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Харазов А.Ф. Вазапостан (простагландин Е1) в комплексном лечении больных с ишемической диабетической стопой. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2000;6(2):19-26. Pokrovsky A.V., Dan V.N., Chupin A.V., Kharazov A.F. Vasaprostan (prostaglandin E1) in the complex treatment of patients with ischemic diabetic foot. *Angiology and vascular surgery*. 2000;6(2):19-26.
3. Gommans L.N.M. et al. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J. Vasc. Surg.* 2015;61(2):512-518. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.070
4. Ostergren J. et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur. Heart J.* 2004; 25(1):17-24. doi: 10.1016/j.ehj.2003.10.033.
5. Bullinger M., Alonso J., Apolone G. et al. Translating health study questionnaires and evaluating them: the Quality of life a project approach. *International of Quality of life assessment. Clin. Epidemiol.* 1998;51(11):913-23. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00082-1.
6. Yukihito Higashi, Masashi Kimura, Keiko Hara et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circulation*. 2004; 109:1215-1218. doi: 10.1161/01.CIR.0000121427.53291.78.

Резюме

Чернова Н.В., Долгополов В.В. Применение ницерголина в комплексном лечении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в стадии докритической ишемии.

Применение Сермиона в комплексной терапии больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей позволяет существенно оптимизировать результаты лечения, увеличить дистанцию безболевого ходьбы, улучшить показатели регионарной гемодинамики и тканевого дыхания, повысить качество жизни больных. Препарат может быть рекомендован для применения в комплексной терапии больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в стадии докритической ишемии.

Ключевые слова: ницерголин, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, альпростадил.

Summary

Chernova N.V., Dolgoplov V.V. *The use of nicergoline in the complex treatment of patients with obliterating diseases of the arteries of the lower extremities in the stage of subcritical ischemia.*

To study the use of nicergoline in the complex treatment of patients with obliterating diseases of the arteries of the lower extremities in the stage of subcritical ischemia. For the period of 2016-2021, we used Sermion in the complex treatment of 158 patients with obliterating diseases of the arteries of the lower extremities in the stage of subcritical ischemia. All patients had occlusion of the femoropopliteal segment. The composition of the basic therapy was pentoxifylline retard from 800 to 1200 mg per day, atorvastatin 10-20 mg per day, acetylsalicylic acid - 75-100 mg per day. Sermion was used in a daily dose of 30 mg. The duration of observation was 3 months. A number of patients were previously treated with alprostadil (vazaprostan) in a total dose of 200-400 mcg. The patients were divided into 2 groups: group 1 (74 patients) - who did not have a preliminary course of treatment with alprostadil, patients received basic therapy and Sermion (control group 1-A - 82 patients who received only basic therapy) and 2- I (84 patients) - who had previously undergone a course of treatment with alprostadil (control - group 2-A - 78 patients in whom only basic therapy was used after the course of alprostadil). The following indicators were studied: the dynamics of the distance of intermittent claudication, indicators of regional blood pressure (ankle-brachial index - ABI), transcutaneous oximetry in the first interdigital space. The use of Sermion in the complex therapy of patients with obliterating diseases of the arteries of the lower extremities in the stage of subcritical ischemia made it possible to significantly optimize the results of treatment in both the first and second groups. Significantly increased the distance of pain-free walking, indicators of ABI and oxygen saturation of tissues. This is especially pronounced in the group of patients who received pre-course treatment with alprostadil, which suggests that Sermion prolongs the action of alprostadil. All patients of the first and second groups note a significant improvement in the quality of life, especially pronounced in group 2. Conclusions. The use of Sermion in the complex therapy of patients with obliterating diseases of the arteries of the lower extremities can significantly optimize the results of treatment, increase the distance of pain-free walking, improve regional hemodynamics and tissue respiration, improve the quality of life of patients. The drug can be recommended for use in the complex therapy of patients with obliterating diseases of the arteries of the lower extremities in the stage of subcritical ischemia.

Key words: nicergoline, obliterating diseases of lower extremity arteries, alprostadil.

ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ПРИ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХЕ НЕОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.В. Юренко, Е.Р. Балацкий

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

Обтурационная желтуха – это тяжелое состояние, развивающееся при нарушении проходимости желчных протоков и поступления желчи в кишечник, по-прежнему остаётся нерешенной проблемой абдоминальной хирургии. Причиной возникновения обтурационной желтухи неопухолевой этиологии являются: желчнокаменная болезнь, стеноз большого дуоденального сосочка, панкреатит, рубцовое сужение внепеченочных желчевыводящих протоков, паразитарные заболевания печени [6]. Данное состояние обладает характерными клинико-биохимическими признаками: желтушностью и/или зудом кожи, субфебрильной температурой, повышением в крови содержания холестерина, желчных кислот, фосфолипидов, β -липопротеидов, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы и других продуктов обмена. Количество больных с осложненными формами желчнокаменной болезни за последние годы увеличилось до 54-65 % [13, 26]. Количество послеоперационных инфекционных осложнений достигает 4 – 36,5% [16]. Данная патология наиболее часто встречается у лиц пожилого и старческого возраста, с высоким удельным весом тяжелой сопутствующей патологией. Несмотря на внедрение и применение новых методов и подходов в диагностике, лечении, частота осложнений обтурационной желтухи уверенно удерживается на высоких цифрах. А диагностические ошибки, допускаемые в 12-38 % наблюдений, способствуют быстрому нарастанию печеночной недостаточности и развитию тяжелых осложнений, таких как гнойный холангит, абсцессы печени, желудочно-кишечные кровотечения, билиарный сепсис, приводящих в 14-27 % случаях к летальному исходу [15, 17].

Желчная гипертензия является одной из наиболее частых причин печеночной недостаточности. По сути, обтурационная желтуха

и печёночная недостаточность являются неотъемлемыми частями единого патологического процесса. Усугубляющаяся в послеоперационном периоде печеночная недостаточность является основной причиной летальных исходов. Послеоперационная летальность у таких больных остаётся высокой и достигает 7-38% [4, 12, 9].

Понятие печёночной недостаточности достаточно широко варьирует и ещё не получило окончательного определения, а многообразие функций печени затрудняет раннюю диагностику и выбор критериев оценки степени её недостаточности [2]. Поэтому лишь суммарные результаты тестов и лабораторных данных позволяют судить о функциональном состоянии печени, подтвердить ее поражение и сделать заключение о степени тяжести [10]. Так, Э.И. Гальперин полагает, что под печеночной недостаточностью нужно понимать такое состояние «при котором имеется несоответствие между потребностями организма и возможностью печени в удовлетворении этих потребностей», рассматривая печёночную недостаточность как более широкое понятие, включающее в себя не только различные степени нарушения функций печени, но и гепатоцеребральный дефицит [10].

При обтурационной желтухе нарушается отток желчи из печёночных ацинусов, а повышение давления выше 2,7 кПа (270 мм вод. ст.) в желчных капиллярах приводит к разрыву контактов между гепатоцитами и желчь проникает в перисинусоидальное пространство (пространство Диссе, Disse space), а далее в лимфу и в кровь. При давлении свыше 300 мм вод.ст. желчь может попадать в синусоиды. Возможен и трансгепатоцитарный обратный ток желчи за счет изменения электрического заряда на мембранах гепатоцитов. Кроме того, часть желчи под повышенным давлением на уровне портальных триад просачивается в соединительную ткань триад, а далее – в находящиеся здесь лимфатические капилляры, попадая затем в кровь. Повышение давления в желчных протоках приводит к нарушению секреции гепатоцитов, так как для выделения секрета в просвет желчных капилляров им приходится преодолевать большее сопротивление. Таким образом, происходит нарушение крово- и лимфообращения, страдает микроциркуляция печени. У больных с обтурационной желтухой печёночный кровоток уменьшается более чем на 50%. При этом снижение общего печеночного кровотока коррелирует с длительностью билиар-

ного блока [23]. Формируется патологический замкнутый круг, что приводит к дистрофическим изменениям в гепатоцитах. Следует отметить, что дистрофические изменения могут усугубляться при резкой декомпрессии протоков во время операции [5].

При длительном холестазе формируется холестатический гепатит, а при неразрешённом билиарном блоке – билиарный цирроз. По данным ряда отечественных и зарубежных авторов, примерно через 2 недели степень изменений в печени уже не зависит от продолжительности холестаза [10].

Грозным осложнением течения заболевания являются кровотечения в просвет пищеварительного тракта, источником которых, в подавляющем числе случаев, являются острые язвы и эрозии слизистой желудка, 12-перстной кишки, кишечника. В основе развития острых язв и эрозий лежит ишемия слизистой оболочки желудка или кишечника на фоне недостаточного кровоснабжения стенки. Развитие стойкого спазма сосудов приводит к застою крови в слизисто-подслизистом слое желудка и 12-перстной кишки, кишечника, создающему условия для развития микротромбозов. В дальнейшем, восстановление регионарного кровообращения приводит к нарушению кровотока в стенке желудка или кишечника, нарушается оксигенация и создаются благоприятные условия для повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [11]. По данным литературы, в результате комплексного исследования пациентов с обтурационной желтухой выявлены значительные сдвиги в показателях цитокинового статуса и эндотоксемии. Выявлены значительные изменения в сыворотке крови и в желчи, а также морфофункциональные изменения в печени [7].

В ряде случаев обтурационная желтуха сопровождается нестабильной гемодинамикой, проявляющейся снижением артериального давления, брадикардией. Гипотония обусловлена действием желчных кислот на рецепторы и центр блуждающего нерва, на синусно-предсердный узел сердца и кровеносных сосудов. Брадикардия объясняется рефлексом, который возникает при механическом растяжении желчных протоков, повышение сердечного выброса, сосудистой проницаемости и вазодилатацию – снижение общего периферического сопротивления. [8]. Поэтому так важно своевременное проведение комплексной инфузионной терапии.

Ввиду нарушения функций печени, главным образом

выделительной и обезвреживающей, возникает общая эндогенная интоксикация, которая приводит к функциональным нарушениям практически всех органов и систем организма человека. В периферической крови накапливаются: аммиак, билирубин, свободные жирные кислоты, полипептиды средней молекулярной массы, полиамины, индоловые и феноловые производные, мочевины и креатинин. Продукты обмена, концентрирующиеся в крови при печеночной недостаточности, также блокируют окислительные ферментные системы печени, что определяет возникновение гепатоцеребральной недостаточности [25, 21]. При обтурационной желтухе, совместно с печеночной недостаточностью, наблюдается и почечная недостаточность, обусловленная тесной межорганной связью этих двух систем, но чаще всего пусковым фактором является инфекционный компонент и септицемия, вызванные холангитом, который неразрывно сопровождает обтурационную желтуху. С этим связано снижение эффективности перфузии почек с последующим уменьшением гломерулярной фильтрации [14, 8]. Обтурационная желтуха также приводит к нарушению деятельности свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой гуморальных регуляторных систем. Это ведет к возникновению у больных геморрагических осложнений, эмболий и тромбозов. Эти нарушения реологических и коагуляторных свойств крови приводят к дестабилизации функций жизненно важных органов и являются ведущей причиной их функциональной недостаточности, которая чаще всего проявляется именно в виде печеночно-почечного синдрома [18].

Частым, а, по мнению некоторых исследователей, неотъемлемым спутником обтурационной желтухи является холангит, который наблюдается у 17-83% больных [5, 9, 24]. Первое и наиболее подробное описание холангита принадлежит J.M. Charkot. В 1877 г. он вывел триаду клинических признаков острого холангита: озноб, лихорадка, желтуха. В основе развития острого холангита лежит обструкция желчных протоков, при которой наблюдается резкое повышение давления (более 200 мм вод. ст.) с последующим развитием холангио-венозного и холангио-лимфатического рефлюкса с массивным поступлением в системный кровоток бактерий и эндотоксинов. При увеличении внутрипротокового давления эндотоксины и бактерии беспрепятственно попадают в центральный кровоток, нарушая гемодинамику и вызывая билиарный сепсис вплоть до «билиарного септического шока»,

при котором отмечается наибольшая летальность. На сегодняшний день под острым холангитом понимают прежде всего морфологические изменения в билиарном тракте, а под билиарным сепсисом – генерализованный патологический воспалительный процесс с быстрым развитием полиорганной недостаточности. Возбудителями холангитов являются ассоциации микроорганизмов кишечной микрофлоры, главным образом энтеробактерии, среди которых доминирующая роль принадлежит *E. coli* (50-60 %), с меньшей частотой встречается *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*; грамположительные микроорганизмы *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Следует отметить, что у 13-18 % больных с типичной клинической картиной острого холангита, при исследовании желчи микробный компонент не высевается. Доказано, что без хирургического разрешения острый гнойный холангит приводит к смерти в 100 % случаев [20, 3].

Использование в комплексном хирургическом лечении обтурационной желтухи неопухолевой этиологии эндоскопии и миниинвазивных пункционных вмешательств под контролем сонографии, лапароскопии, сорбционных методов детоксикации позволяет значительно снизить опасность возникновения печеночной недостаточности, а также тромбогеморрагических осложнений [1, 24, 22, 19]. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения осложнений обтурационной желтухи, главным образом печеночной недостаточности, остаются актуальными и по настоящий момент, что требует поиска новых путей решения проблемы и благоприятно отразится на результатах лечения больных с этой сложной и тяжелой патологией.

Литература

1. Воронова Е. А, Винник ЮС, Пахомова РА. Хирургическая тактика при доброкачественной механической желтухе в зависимости от её степени тяжести. Медицинские науки. 2015;1:1554-7. [Voronova E. A., Vinnik YUS, Pakhomova RA. Surgical tactics for benign mechanical jaundice, depending on its severity. Medical sciences. 2015;1:1554-7. (In Russ.)]
2. Гребенкин Е.Н., Борисова О.А., Фомин Д.К., Ахаладзе Г.Г. К вопросу о функциональном резерве печени. Анналы хир. гепатологии. 2017;22(1):25-31. [Greibenkin E.N., Borisova O.A., Fomin D.K., Akhaladze G.G. On the question of the functional reserve of the liver. Annals of Hepatology. 2017;22(1):25-31 (In Russ.)] doi.org/10.16931/1995-5464.2017125-31
3. Давлатов С.С. Дифференцированный подход к лечению больных острым холангитом, осложненным билиарным сепсисом. Вісник наукових проблем екологічної і медичинської генетики і клінічної імунології

досліджень, 2017;1:72-76. [Davlatov S.S. Differentiated approach to the treatment of patients with acute cholangitis complicated by biliary sepsis. *Visnik naukovikh doslizhen*, 2017;1:72-76. (In Ukr.)]

4. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Маады А.С., Левчук А.Л., Свиридова Т.И. Сочетанное применение минимальноинвазивных технологий в лечении механической желтухи. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(2):100-104. [Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Maady A.S., Levchuk A.L., Sviridova T.I. Combined application of minimally invasive technologies in the treatment of obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* = *Annals of HPB Surgery*. 2019;24(2):100-104. (In Russ.)] doi.org/10.16931/1995-5464.20192100-104

5. Корольков А. Ю., Василевский Д. И., Попов Д. Н. Желчекаменная болезнь и ее осложнения. Острый холецистит, холангит и билиарный сепсис): учебное пособие. СПб.: Скифия-принт, 2021. 56 с. [Korolkov A. Yu., Vasilevsky D. I., Popov D. N. Cholelithiasis and its complications. Acute cholecystitis, cholangitis and biliary sepsis): study guide. St. Petersburg: Scythia-print, 2021. 56 p. (In Russ.)]

6. Курбаниязов З. Б. и др. Хирургическое лечение больных с синдромом Мириizzi. *Врач-аспирант*. 2012;51(2.1):135-138. [Kurbaniyazov Z. B. et al. Surgical treatment of patients with Mirizzi syndrome. *Doctor-postgraduate*. 2012;51(2.1):135-138. (In Russ.)]

7. Курбонов К.М., Назирбоев К.Р. Эндотоксикоз и показатели уровня цитокинов у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза. *Новости хирургии*. 2017;25(4):359-64. [Kurbonov K.M., Nazirboev K.R. Endotoxycosis and cytokine levels in patients with mechanical jaundice of non-tumor genesis. *Surgery News*. 2017;25(4):359-64. (In Russ.)]

8. Майоров М.М., Дряженков И.Г. Механическая желтуха калькулезной этиологии. Патогенез, осложнения и лечебная тактика. *Клиническая медицина*. 2012;5:12-16. [Mayorov M.M., Dryazhenkov I.G. Mechanical jaundice of calculous etiology. Pathogenesis, complications and therapeutic tactics. *Clinical Medicine*. 2012;5:12-16. (In Russ.)]

9. Назаров З.Н., Юсупалиева Д.Б.К., Тилавова Ю.М.К. Малоинвазивные технологии в лечении больных с острым деструктивным холециститом. *Достижения науки и образования*. 2019;3(44). [Nazarov Z.N., Yusupalieva D.B.K., Tilavova Yu.M.K. Minimally invasive technologies in the treatment of patients with acute destructive cholecystitis. *Achievements of Science and Education*. 2019;3(44). (In Russ.)]

10. Натальский А. А. и др. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014;4:138-147. [Natal A. A. et al . Modern ideas about liver failure in surgery // *Russian Medico-Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2014;4:138-147. (In Russ.)]

11. Оробей Ю.А. Острые поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Лечение и профилактика. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;11:72-77. [Orobey Yu. A. Acute lesions

of the gastric mucosa and duodenum. Treatment and prevention. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;11:72-77. (In Russ.)]

12. Осипов А.В., Демко А.Е., Суров Д.А., Святненко А.В. Тактика лечения при остром холангите доброкачественной этиологии. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2017;2:491-492. [Osipov A.V., Demko A.E., Surov D.A., Svyatnenko A.V. Tactics of treatment in acute cholangitis of benign etiology. *Almanac of the Vishnevsky Institute of Surgery*. 2017. 2017;2:491-492. (In Russ.)]

13. Подолужный В.И. Осложнения желчнокаменной болезни, сепсисом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;1:103-114. [Podoluzhny V.I. Complications of cholelithiasis, sepsis. *Fundamental and clinical medicine*. 2017;1:103-114. (In Russ.)]

14. Савельев В. С. 50 лекций по хирургии. М.; 2003. [Savelyev V. S. 50 lectures on surgery. М.; 2003. (In Russ.)]

15. Соколов С. В. Эндобилиарная хирургия в комплексном лечении механической желтухи. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13:23-27. [Sokolov S. V. Endobiliary surgery in the complex treatment of mechanical jaundice. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2018;13:23-27. (In Russ.)]

16. Соловьев И.А., Дымников Д.А., Суров Д.А. и др. Опыт лечения больных с диагнозом направления «Механическая желтуха». Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2019;1:155-156. [Solovyov I.A., Dymnikov D.A., Surov D.A. et al. The experience of treating patients with a diagnosis of "Mechanical jaundice". *Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery*. 2019;1:155-156. (In Russ.)]

17. Ansaloni L., Pisano M., Coccolini F. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2016;11(25):2-23.

18. Brown F. J., Roberts D. S., Pritchard J. E., Truswell A. S. A mixed Australian fi st diet and fi st oil supplementation: impact on the plasma lipid profi le of healthy men. *Am. J. Clin. Nutr*. 1990; 52 (5): 825-833.

19. Fang Y., Gurusamy K.S., Wang Q., Davidson B.R., Lin H., Xie X., et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 (9): CD005444.

20. Gomi H., Solomkin J., Schlossberg D., Okamoto K., et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018;25(1):3-16.

21. Katz S.C. et al. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis. *J. Immunol*. 2011;3:1150-1156.

22. Kreve F., Takada J., Gatto J. et al. Laparoendoscopic rendez-vous: a safe alternative to the treatment of choledocholithiasis. *Rev. Gastroenterol. Peru*. 2017;37(2):165-168.

23. Lu Y., Zhang B. Y., Zhao C., Jin X. Effect of obstructive jaundice on hemodynamics in the liver and its clinical significance. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int*. 2009;8 (5): 494-497.

24. Parikh M.P., Wadhwa V., Thota P.N. et al. Outcomes associated with timing of ERCP in acute cholangitis secondary to choledocholithiasis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018;3:46-53.

25. Uslu A., Taşlı F. A., Nart A. et al. Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice: a prospective study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (12): 1458-1465.

26. Wandling M.W., Hungness E.S., Pavey E.S. et al. Nationwide assessment of trends in choledocholithiasis management in the United States from 1998 to 2013. *JAMA Surg.* 2016;151(12):1125-1130.

Резюме

Юренко М.В., Балацкий Е.Р. Основные осложнения, развивающиеся при обтурационной желтухе неопухолевой этиологии (обзор литературы).

Обтурационная желтуха – это тяжелое состояние, развивающееся при нарушении проходимости желчных протоков и поступления желчи в кишечник. Количество больных с осложненными формами желчнокаменной болезни за последние годы прогрессивно увеличивается. Частота осложнений обтурационной желтухи уверенно удерживается на высоких цифрах. Диагностические ошибки способствуют быстрому нарастанию печеночной недостаточности и других тяжелых осложнений. В статье представлен научный обзор и описание осложнений обтурационной желтухи неопухолевой этиологии, рассмотрены вопросы патогенеза и лечения.

Ключевые слова: обтурационная желтуха, желчнокаменная болезнь, печеночная недостаточность.

Summary

Yurenko M.V., Balatsky E.R. The main complications developing in obstructive jaundice of non-tumor etiology (literature review).

Obstructive jaundice is a serious condition that develops when the patency of the bile ducts and the flow of bile into the intestine is impaired. The number of patients with complicated forms of cholelithiasis has been progressively increasing in recent years. The frequency of complications of obstructive jaundice is confidently maintained at high figures. Diagnostic errors contribute to the rapid increase of liver failure and other severe complications. The article presents a scientific review and description of complications of obstructive jaundice of non-tumor etiology, discusses the issues of pathogenesis and treatment.

Key words: obstructive jaundice, cholelithiasis, liver failure.

«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов. - Луганск, 2022. - Выпуск 5 (173). - 208 с.

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

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

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

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая

Контактный телефон: +7959-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

доктор мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: +7959-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: siderman1978@mail.ru

Подписано к печати 04.11.2022 г.

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

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 18,1.

Тираж 100 экз. Заказ 96

Цена договорная.