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

ISSN 2313-1780
ISSN 2409-4617 (Online)

ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Сборник научных трудов

Выпуск 6 (174)

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 №10 от 01.12.2022).
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 174, № 6

Editor in Chief
prof. Ya.A. Sotskaya, M.D., Sci.D.
The collection of scientific articles was reccomended for print by Academic Council of SAINT LUKA LSMU (proceeding № 10 from 01.12.2022).
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

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, АНАТОМИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Белик И.А. *Комплексная оценка морфометрических параметров лимфоидных органов крыс - самцов в динамике в условиях экспериментальной модели двухмесячного воздействия бензоата натрия.* 8

Бибик В.В. *Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата на строение нижнего резца у белых крыс и возможности его коррекции.....* 16

Мовенко А.В., Ладыш И.А. *Химический состав костей скелета у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении кофеина и введении мексидола.....* 25

Мосягина Н.А., Савенко Л.Д. *Химический состав регенерата большеберцовой кости при имплантации гидроксиапатитного материала ОК-015 у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа.....* 36

Пащенко Н.А., Федченко С.Н. *Темпы роста костей скелета после имплантации в большеберцовые кости гидроксилапатитного материала ок-015 и внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костного регенерата.....* 47

Соловьева И.В. *Сравнительные показатели строения аденогипофиза крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей и имплантации в него биогенного гидроксилапатита.....* 56

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Бисов А.С., Победенная Г.П. *Содержание некоторых цитокинов в крови пациентов с внегоспитальной пневмонией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.....* 67

Витрищак С.В., Жук С.В., Погорелова И.А., Сичанова Е.В. *Ретроспективный анализ влияния неблагоприятных факторов окружающей среды Луганской области на иммунологические и метаболические нарушения у детей 12-14 лет*..... 73

Скиба Т.А., Ярцева С.В. *Особенности иммунного статуса при бронхиальной астме, сопряженной с ожирением или в ассоциации с сахарным диабетом 2-го типа*..... 82

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота О.А., Приколота А.В., Михайличенко Е.С., Аршавская И.А., Совпель Я.А. *Особенности артериальной гипертонии у больных с сахарным диабетом 2 типа*..... 90

Балацкий Е.Р., Воронин С.А. *Осложнения аллотрансплантационных методов герниорафии вентральных грыж*..... 100

Бобык О. А., Капранов С. В., Тарабцев Д. В. О*ценка эмоционального состояния методом цветописи больных психическими заболеваниями и здоровых лиц*..... 115

Долгополов В.В., Чернова Н.В. *Применение сулодексида в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений диабетической стопы*... 123

Землянский И.Л. *Спаечная кишечная непроходимость: особенности диагностики и лечения* 130

Иванова Л.Н., Луговсков Е.А., Сидоренко Ю.В., Сысойкина Т.В., Пилиева Е.В., Луговскова А.Д. *Клинический случай тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий на фоне приема комбинированного орального контрацептива* 136

Торба А.В., Азаб Х.-А. *Пищевод Баррета*..... 143

Чайка Н.В., Победенная Г.П., Скиба Т.А., Штыка Е.С. *Подходы к коррекции периферической гемодинамики у больных внегоспитальной пневмонией, ассоциированной с субклиническим гипотиреозом*..... 158

Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота О.А., Приколота А.В., Михайличенко Е.С., Андрусяк А.Ю. *Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа*..... 166

Мухин И.В., Зубрицкий К.С., Паниева Н.Ю., Контовский Е.А., Шалаева И.В. *Эффективность и факторы, на нее влияющие у больных сахарным диабетом 2-го типа с желудочковыми нарушениями сердечного ритма на фоне разных режимов метаболитотропной терапии..... 177*

Мухин И.В., Сочилин А.В., Кошелева Е.Н., Чеботарева Е.Н. *Влияние реабилитации на клинико-функциональные параметры у гипертензивных больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии..... 189*

Перфильева М.Ю. *Состояние процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты в нейтрофилах и моноцитах периферической крови больных диффузными поражениями печени на фоне цитомегаловирусной инфекции..... 202*

Пустовой А.Ю., Бянкина Е.Е. *Эффективность использования церетона в лечении пациентов с нейросифилисом..... 209*

Юренко М.В., Балацкий Е.Р. *Малоинвазивные методы детоксикации при обтурационной желтухе неопуховой этиологии (обзор литературы)..... 218*

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, АНАТОМИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

УДК 591.44:641.18

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ КРЫС - САМЦОВ В ДИНАМИКЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДВУХМЕСЯЧНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ

И.А. Белик

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Введение

В настоящее время все больше потребителей придерживаются так называемой "чистой этикетки" из-за многочисленных сообщений о вредном воздействии пищевых добавок. Одним из соединений, известных как безопасный консервант, является бензоат натрия [1, 6, 9, 11]. БН - широко распространенная добавка, предотвращающая порчу и ухудшение качества пищевых продуктов и продлевающая срок их хранения. Однако концентрация БН должна контролироваться в соответствии с правилами безопасности во избежание нанесения вреда здоровью человека [3, 5, 8, 10]. Хотя некоторые исследования показывают, что БН может использоваться для лечения депрессии, боли, шизофрении, расстройства аутистического спектра и нейродегенеративных заболеваний, другие сообщают о его вредном воздействии [2, 4, 7, 12]. Например, обнаружены мутагенные эффекты, индукция окислительного стресса, гормональные нарушения и снижение фертильности. В связи с такими разрозненными результатами целью настоящего исследования явилась комплексная динамическая оценка морфологических параметров лимфоидных органов крыс-самцов в условиях экспериментальной модели 2-месячного воздействия БН.

Материал и методы исследования

Модель эксперимента представлена 70 белыми половозрелыми крысами - самцами с массой 200-210 г. Животные были разделены на 2 группы. 1-я–интактные крысы (контрольная группа). 2-я (исследуемая) – крысы, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл БН в дозировке 500 мг/

кг массы крысы, равной 1 ПДК. Крыс выводили из эксперимента на 3, 10, 15, 24, 45 день после завершения двухмесячного введения бензоата натрия. Забой проводили в одно и то же время суток – в 10 часов. Животных после эфирного наркоза взвешивали на весах и декапитировали. После извлечения С, Т их препарировали, определяли массу, взвешивая на лабораторных весах ВЛР-200 с точностью до 0,25 мг, определяли длину, ширину и толщину органа с помощью штангенциркуля с точностью до 0,05 мм. После фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, промывали в проточной воде на протяжении 1 часа, обезвоживали в 70%, 96%, 100% спирте (по 2 смены) в течение 48 часов, заливали в парафин. Микроморфометрическое исследование проводили на компьютерном морфометрическом комплексе. На срезах гистопрепаратов определяли ряд морфометрических показателей Т и С. Полученные с помощью программы данные морфометрического исследования экспортировали в программу Excel для дальнейшей статической обработки и сохранения.

Полученные результаты и их обсуждение

В результате длительного введения БН наблюдалось уменьшение площади белой пульпы и увеличение площади красной пульпы селезенки в сравнении с контрольными показателями на третьи сутки после окончания двухмесячного воздействия и составило 11,53% ($p<0,05$) и 4,3% ($p<0,05$) соответственно. В последующие сроки исследования в результате влияния БН статистически достоверных изменений не выявлено (Таблица 1). Двухмесячное введение БН также сопровождалось изменениями ширины мантийной зоны, ширины краевой зоны, ширины периартериальной зоны в динамике и на третьи сутки после окончания введения БН составило 9,5% ($p<0,05$), 12,8% ($p<0,05$) и 9,7%($p<0,05$) соответственно. На десятые сутки наблюдается тенденция к снижению этих показателей, но менее выраженному и составляет 10,0% ($p<0,05$), 11,9% ($p<0,05$), 11,4% ($p<0,05$) соответственно. На 15 сутки статистически достоверно изменялась ширина периартериальной зоны и составила 11,3 % ($p<0,05$). Ширина мантийной зоны, ширина краевой зоны в этом сроке изменялась статистически недостоверно. В последующие сроки между значениями ширины мантийной зоны, ширины краевой зоны, ширины периартериальной зоны селезенки исследуемой группы и интактных крыс контрольной группы достоверных различий не обнаружено (Таблица 1).

Таблица 1

Морфометрические параметры селезенки белых половозрелых крыс-самцов после завершения двухмесячного введения БН (M±m)

Вид влияния	Время наблюдения (сутки)	Площадь белой пульпы (%)	Площадь красной пульпы (%)	Ширина мантийной зоны (мкм)	Ширина краевой зоны (мкм)	Ширина периартериальной зоны (мкм)
Контроль	3 (n = 6)	20,55±1,37	78,41±2,25	46,48±2,55	76,51±3,20	84,96±5,17
	10 (n = 6)	22,66±1,11	77,30±2,30	47,12±3,37	76,79±2,81	85,16±6,70
	15 (n = 6)	22,71±0,95	77,28±1,80	48,05±4,10	77,28±3,11	86,21±5,73
	24 (n = 6)	22,78±1,16	77,10±1,79	47,37±1,80	80,05±4,20	86,94±5,43
	45 (n = 6)	23,12±1,43	76,70±2,08	48,29±2,90	79,81±5,12	87,18±5,91
Бензоат натрия	3 (n = 6)	18,18±1,50*	81,81±4,11*	42,06±2,12*	66,73±3,55*	76,72±3,28*
	10 (n = 6)	22,13±1,77	78,64±6,14	42,41±2,67*	67,66±2,74*	75,43±5,11*
	15 (n = 6)	22,47±1,14	77,51±4,54	45,31±1,50	72,08±3,30	76,44±4,38*
	24 (n = 6)	22,75±1,68	77,18±5,37	46,18±1,85	76,91±4,15	85,75±5,20
	45 (n = 6)	23,07±1,85	76,83±5,32	47,31±2,29	78,29±3,68	88,49±5,84

Примечание. * - $p \leq 0,05$ в сравнении с контролем (интактные крысы).

Анализируя динамику показателя плотности расположения клеток на стандартной единице площади (10^4 мкм^2) тимуса половозрелых крыс у крыс, перенесших введение БН на третьи и

десятые сутки после введения в сравнении с контролем наблюдалось снижение показателя в субкапсулярной зоне на 23,2% ($p<0,05$) и 22,6% ($p<0,05$) соответственно, во внутренней зоне – на 35,5% ($p<0,05$) и 34,1% ($p<0,05$) соответственно, в мозговом веществе на 17,0%($p<0,05$) и 10,7% ($p<0,05$) соответственно. На пятнадцатые и двадцать четвертые сутки этот показатель после окончания введения БН сопровождался уменьшением в субкапсулярной зоне на 16,1% ($p<0,05$) и 15,1% ($p<0,05$) соответственно, во внутренней зоне – на 26,1%($p<0,05$) и 16,5% ($p<0,05$) соответственно, в мозговом веществе на 10,0%($p<0,05$) и 8,1% ($p<0,05$) соответственно. На сорок пятые сутки статистически достоверные изменения не наблюдались. На сорок пятые сутки плотность расположения клеток на стандартной единице площади (10^4 мкм^2) тимуса половозрелых крыс, перенесших введение БН в мозговом веществе отличались от соответствующих показателей у интактных крыс контрольной группы статистически недостоверно (Таблица 2).

Двухмесячное введение БН вызвало уменьшение количества лимфоцитов на стандартной единице площади (10^4 мкм^2) тимуса у половозрелых крыс-самцов в сравнении с контрольной группой в течение всех сроков наблюдения. Наибольшие отклонения от контрольных показателей были получены на 3-и, 10-и, 15-е сутки после прекращения введения пищевой добавки. В более поздние сроки статистически достоверные различия между контрольной и подопытной группой сохраняются в субкапсулярной зоне и внутренней зоне тимуса, в мозговом веществе тимуса статистически достоверных изменений не наблюдалось. При изучении динамики изменения количества эпителиоретикулоцитов на стандартной единице площади (10^4 мкм^2) после завершения введения БН на всех сроках наблюдения в сравнении с контрольными значениями статистически достоверных изменений не выявлено (Таблица 2).

Данные исследования показывают о наличии вариаций в органах лимфоидной системы, под влиянием БН. Вследствие завершения моделирования 60- дневного введения БН из расчета 500 мг/кг массы крысы, незначительные вариации морфометрических параметров Т и С отмечались в течении короткого периода времени. Более значимые и долговременные изменения морфометрических параметров наблюдались в Т, которые характеризуются определенной временной динамикой.

Таблица 2

Морфометрические параметры тимуса белых половозрелых крыс-самцов после завершения двухмесячного введения БН (M±m)

Вид влияния	Время наблюдения (сутки)	Морфо-функциональные зоны тимуса	Плотность расположения клеток на стандартной единице площади (10^4 мкм^2)	Количество лимфоцитов на стандартной единице площади (10^4 мкм^2)	Количество эпителио-ретикулоцитов на стандартной единице площади (10^4 мкм^2)
Контроль	3 (n = 6)	Субкапсулярная зона	124,55±2,19	105,72±2,46	18,84±0,87
		Внутренняя зона	149,22±2,41	134,69±2,38	14,53±1,15
		Мозговое вещество	146,53±3,79	121,36±4,38	18,15±1,98
	10 (n = 6)	Субкапсулярная зона	121,14±2,49	102,80±2,26	18,37±0,41
		Внутренняя зона	141,01±4,55	126,19±5,87	14,84±1,01
		Мозговое вещество	136,24±3,98	118,40±3,74	17,81±1,59
	15 (n = 6)	Субкапсулярная зона	118,05±2,54	99,51±2,39	18,54±0,35
		Внутренняя зона	140,39±6,11	126,35±2,38	14,04±0,87
		Мозговое вещество	131,79±3,27	114,20±2,19	17,59±1,84
	24 (n = 6)	Субкапсулярная зона	112,10±2,39	94,30±2,51	17,81±0,24
		Внутренняя зона	135,20±4,40	123,20±2,38	13,99±1,44
		Мозговое вещество	128,51±4,37	110,15±2,67	18,36±0,54
	45 (n = 6)	Субкапсулярная зона	110,34±2,46	90,10±2,49	20,21±1,35
		Внутренняя зона	139,39±4,09	124,82±2,38	14,54±1,00
		Мозговое вещество	121,44±3,37	103,32±2,38	18,08±1,84
Бензоат натрия	3 (n = 6)	Субкапсулярная зона	95,65±2,28*	76,70±2,62*	18,92±0,41
		Внутренняя зона	96,32±3,05*	81,50±1,74*	14,80±1,68
		Мозговое вещество	121,58±3,21*	103,71±4,54*	18,63±1,38
	10 (n = 6)	Субкапсулярная зона	93,80±2,47*	75,36±2,78*	18,42±0,54
		Внутренняя зона	92,93±2,15*	77,94±2,65*	14,97±1,40
		Мозговое вещество	121,55±3,67*	102,44±3,19*	19,09±1,62
	15 (n = 6)	Субкапсулярная зона	99,10±2,53*	80,57±2,78*	18,51±0,38
		Внутренняя зона	103,80±2,30*	89,67±4,74*	14,11±1,21
		Мозговое вещество	118,58+±3,49*	100,47±2,91*	18,09±1,08
	24 (n = 6)	Субкапсулярная зона	95,14±2,67*	87,76±2,27	17,36±0,54
		Внутренняя зона	112,87±3,06*	120,95±2,54	14,90±0,98
		Мозговое вещество	118,06±4,54*	105,15±2,46	18,89±0,16
	45 (n = 6)	Субкапсулярная зона	110,08±2,67	89,17±2,18	19,88±1,22
		Внутренняя зона	138,12±2,32	123,97±2,35	15,11±1,45
		Мозговое вещество	119,30±3,28	100,30±2,83	18,36±1,13

Примечание. * - $p \leq 0,05$ в сравнении с контролем (интактные крысы).

Механизмы этих изменений требуют дальнейшего исследования, что позволит разработать теоретические основы для дальнейшей работы над путями профилактики и коррекции состояний, которые вызываются действием БН.

Выводы

1. Двухмесячное введение БН вызвало уменьшение всех рассматриваемых морфометрических параметров Т. Количество лимфоцитов на стандартной единице площади (10^4 мкм^2) и плотность расположения клеток на стандартной единице площади (10^4 мкм^2) Т у половозрелых крыс-самцов в сравнении с контрольной группой в течение всех сроков наблюдения статистически достоверно уменьшались вплоть до 24-ых суток. Наибольшие отклонения от контрольных показателей были получены на 3-и, 10-и исследования после прекращения введения пищевой добавки. При изучении динамики изменения количества эпителиоретикулоцитов на стандартной единице площади (10^4 мкм^2) после завершения введения БН на всех сроках наблюдения статистически достоверных изменений не выявлено.

2. Морфометрические параметры С белых половозрелых крыс-самцов после завершения двухмесячного влияния БН статистически достоверно изменялись преимущественно на 3-и сутки. С 15-ых суток статистически достоверные изменения в сравнение с контрольными показателями исчезали.

Литература

1. *Амчова П., Котолова Х., Руда-Кучерова Я. Проблемы безопасности синтетических пищевых красителей. Нормативная токсикология и фармакология. 2015. Том 73, выпуск 3. С. 914-922. [Amchova P., Kotolova H., Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2015. Vol. 73. P. 914-922. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.09.026. 17. (In Russ.)].*

2. *Basu A., Kumar G. S. Binding of carmoisine, a food colorant, with hemoglobin: Spectroscopic and calorimetric studies. Food Res. Int. 2015. Vol. 72. P. 54–61. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.03.015.*

3. *Игнатьев А.Д. О гигиенических свойствах некоторых пищевых консервантов. Вопросы питания. 1965. №5. С. 67. [Ignatiev A.D. About hygienic properties of some food preservatives. Nutrition issues. 1965. №5. P. 67. (In Russ.)].*

4. *Ковешников В.Г. Лузин В.И., Маврич В.В. Влияние неблагоприятных экологических факторов на морфогенез костной, эндокринной и иммунной систем на ранних этапах постнатального онтогенеза. Проблеми остеології. 2003. Т 6, № 4. С.72-73. [V.G. Koveshnikov, V.I. Luzin, V.I. Mavrich. B. Influence*

of adverse environmental factors on morphogenesis of bone, endocrine and immune systems at early stages of postnatal ontogenesis. Problems of osteology. 2003. Vol. 6, № 4. P. 72-73. (In Russ.)].

5. Kus E., Eroglu H. E. Genotoxic and cytotoxic effects of sunset yellow and brilliant blue, colorant food additives, on human blood lymphocytes. Pakistan J. Pharm. Sci. 2015. Vol. 28. No 1. P. 227-230 Doi: http://dx.doi.org/10.14715/cmb/2018.64.3.14.

6. Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса. Российский физиологический журнал им. Сеченова. 2005. Т. 91, №11. С.1320-1328. [Maslova M.N. Molecular mechanisms of stress. Russian Physiological Magazine named after M.N. Maslov. Sechenov Russian Physiological Journal. 2005. Vol. 91, №11. P.1320-1328 (In Russ.)].

7. Miller Sanford A. Food safety an international concern Internalization of food science and safety. Food Microbial. 1990. 7, № 1. -P. 81-88.

8. Нечаев А.П. Кочеткова А.А., Зайцев А.Н. Пищевые добавки. М.: Колос, 2001. 256с. [Nechayev A.P. Kochetkova A.A., Zaitsev A.N. Food additives. M.: Kolos, 2001. 256 p. (In Russ.)].

9. Oplatowska-Stachowiak M., Elliott C. T. Food colors: Existing and emerging food safety concerns Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. 2017. Vol. 57. No 3. P. 524-548. http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2014.889652.

10. Пищевые добавки, применяемые в общественном питании: учебное пособие. Сост. И. В. Савочкина. Брянск: Мичуринский филиал ФГБОУ ВО Брянский ГАУ, 2015. 128 с. [Nutritional supplements used in public catering: a training manual . Composition. I.V. Savochkina. Bryansk: Michurinsk branch of FSBEU VO Bryansk GAU, 2015. 128p. (In Russ.)].

11. Тутельян В.А., Смирнова Е.А. Роль пищевых микроингредиентов в создании современных продуктов питания. Пищевые ингредиенты в создании современных продуктов питания. М., 2014. С. 10 – 24. [V.A. Tutelyan, E.A. Smirnova. Role of micro-food ingredients in creating modern food products. Food Ingredients in the Creation of Modern Food Products. M., 2014. pp. 10-24 (In Russ.)].

12. Челнакова Н.Г., Позняковский В.М. Питание и здоровье современного человека. Изд-во «Старые русские», 2015. - 224 с. [Chelnakova N.G., Poznyakovsky V.M. Nutrition and Health of Modern Man. Old Russians" Publishing House, 2015. - 224 p. (In Russ.)].

Резюме

Белик И.А. *Комплексная оценка морфометрических параметров лимфоидных органов крыс - самцов в динамике в условиях экспериментальной модели двухмесячного воздействия бензоата натрия.*

Цель исследования: изучить вариабельность изменений морфологических параметров селезенки и тимуса половозрелых крыс-самцов в результате

экспериментального моделирования длительного воздействия бензоата натрия (БН). Материал и методы. Исследовано 70 белых половозрелых крыс - самцов. Первая группа–интактные крысы (контрольная группа). Вторая группа (исследуемая) – крысы, которым на протяжении 60 дней вводился 1 мл бензоата натрия (БН) в дозировке 500 мг/кг массы крысы. Определяли морфометрические параметры. Результаты исследования. При изучении морфометрических параметров тимуса (Т) и селезенки (С) половозрелых крыс-самцов после завершения 60-ти дневного введения БН установлено, что в течение всего срока эксперимента у половозрелых крыс-самцов наблюдается незначительное уменьшение морфометрических показателей, которые оценивались по сравнению с контрольной группой. Выводы: экспериментальное моделирование длительного воздействия БН на вариантность изменения морфометрических показателей С и Т половозрелых крыс – самцов привело к незначительным изменениям морфометрических показателей Т и С, что характеризуется определённой временной динамикой.

Ключевые слова: *тимус, селезенка, бензоат натрия.*

Summary

Belik I.A. *Complex evaluation of morphometric parameters of lymphoid organs of male rats in dynamics under the experimental model of two-month exposure to sodium benzoate/*

Objective of the investigation: to study the variability of the morphometric indices of the spleen and thymus of mature male rats as a result of experimental modeling of long-term exposure to sodium benzoate (SB). Material and methods. There were studied 70 white mature male rats. The first group was intact rats (control group). The second group (the study group) - rats which were injected 1 ml of SB in the dosage of 500 mg/kg of rat weight for 60 days. Morphometric parameters were determined. Results of the study. While studying the morphometric parameters of the thymus (T) and spleen (S) of mature male rats after 60 days of BN administration, it was found out, that the morphometric parameters of mature male rats were slightly decreased in comparison with the control group during the whole experimental period. Conclusions. Experimental modeling of the long-term action of BN on the variability of changes in the morphometric parameters of the C and T in mature male rats resulted in insignificant changes in the morphometric parameters of the thymus and spleen with a definite temporal dynamics.

Key words: thymus, tartrazine, sodium benzoate.

УДК 612.119:616-092.9

ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА НА СТРОЕНИЕ НИЖНЕГО РЕЗЦА У БЕЛЫХ КРЫС И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

В.В. Бибик

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Введение

Бензоат натрия, натриевая соль бензойной кислоты, является стабильным и водорастворимым пищевым консервантом с бактериостатическими и фунгистатическими свойствами [10]. Он используется в различных пищевых продуктах, таких как фруктовые соки, фруктовые начинки, соленья, заправки для салатов, джемы и газированные напитки, а также в косметике [13]. В медицинских целях бензоат натрия использовался в качестве терапевтических средств для лечения острой гипераммониемии у пациентов с нарушениями цикла мочевины, острой печеночной энцефалопатии, а также рассеянного склероза [14]. Экспертный комитет ВОЗ по пищевым добавкам рекомендует допустимые уровни ежедневного потребления SB в размере 5 мг/кг массы тела [12]. Хотя бензоат натрия в целом признан безопасным соединением, его чрезмерное потребление может быть потенциально вредным для потребителей.

Некоторые исследования показали, что чрезмерное употребление бензоата натрия вызывает изменения клинических показателей крови, показывая гепатоцеллюлярное повреждение, поскольку в организме бензоат натрия конъюгируется с глицином в печени и выводится в виде гиппуровой кислоты в почках [9]. Кроме того, у крыс при избыточном употреблении бензоата натрия наблюдались аллергический контактный дерматит, судороги, крапивница, астма, диарея и кишечное кровотечение [15]. Также сообщалось, что бензоат натрия способен вызывать нейротоксичность, нефротоксичность и тератогенность во время раннего эмбриогенеза [11]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что избыточное потребление бензоата натрия может быть связано с симптомами син-

дрома дефицита внимания и гиперактивности у детей [9].

Многие из вышеперечисленных патологических факторов негативно сказываются на состоянии костной системы и являются факторами риска развития низкоэнергетических переломов [3]. На повреждение даже одной из костей с целью обеспечения процесса остеорепарации организм в целом отвечает комплексом реакций со стороны практически всех органом и систем [5]. Достаточно подробно изучены морфологические реакции в ответ на перелом и со стороны зубо-челюстной системы [6]. Однако сведений о морфологической реакции зубо-челюстной системы в ответ на повреждение одной из костей скелета у биологических объектов длительно употреблявших высокие дозы бензоата натрия в доступной литературе нет.

Цель данного исследования - установить изменения строения нижнего резца у белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости на фоне 60-суточного введения натрия бензоата и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом либо тиотриазолином.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на 240 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 200–210 г, распределенных на группы: группу КБК составили контрольные животные; группу НБ1000 - крысы, которым внутрижелудочно вводили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки; группу ДБК – крысы, которым в срок, соответствующий окончанию 60-суточной затравки наносили сквозной дырчатый дефект в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей. Наконец, группу НБ1000Д составили крысы, которым по окончании 60-суточной затравки натрия бензоатом наносили дефект большеберцовых костей, а группы НБ1000ДМ, НБ1000ДТ, НБ1000М и НБ1000Т – крысы с повреждением (или без него) большеберцовых костей, которым одновременно с затравкой бензоатом натрия внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки [7].

Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток, что соответствует стадиям формирования костного регенерата [4]. По окончании сроков эксперимента крыс эвтаназировали под эфирным наркозом, выделяли нижний резец, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости,

а затем заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 4-6 мкм на уровне третьего большого коренного зуба на микротоме МС-2, окрашивали их гематоксилин-эозином и проводили стандартное морфометрическое исследование [2]. Оценка статистической значимости отличий между одновозрастными группами подопытных животных проводилась при помощи программы «Statistica 10.0», Statsoft, USA с использованием критерия Стьюдента; статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

За период с 3 по 45 сутки наблюдения у животных группы КБК ширина слоя одонтобластов уменьшилась с 59,82±0,85 мкм до 56,95±0,90 мкм, в результате чего ширина слоя предентина также уменьшилась с 43,16±0,55 мкм до 41,14±0,73 мкм. При этом ширина слоя дентина увеличивалась с 138,14±2,06 мкм до 143,27±2,04 мкм. Увеличивался в ходе исследования и мезиодистальный размер нижнего резца – с 931,53±13,95 мкм до 952,07±10,96 мкм.

Внутрижелудочное введение группе НБ1000 подопытных лабораторных животных бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца.

На поперечном срезе нижнего резца крыс группы НБ1000 с 3 по 24 сутки после окончания затравки ширина слоя одонтобластов была меньше значений группы КБК на 9,42%, 5,84%, 5,15% и 6,64%, в результате чего ширина слоя предентина к 3 и 10 суткам также была меньше контрольной на 6,47% и 7,25% (Рисунок 1).

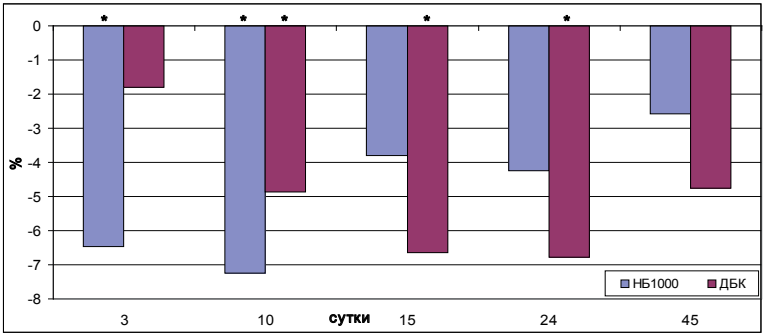

Рисунок 1. Динамика ширины слоя предентина в зависимости от длительности эксперимента и вида воздействия, в % по отношению к группе КБК. * - здесь и далее обозначает достоверное отличие от группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Ширина слоя дентина также с 3 по 24 сутки периода реадаптации были меньше значений группы КБК на 5,79%, 6,57%, 5,26% и 4,13%. Мезио-дистальный размер нижнего резца отставал от значений группы КБК к 10 и 15 суткам периода реадаптации на 4,09% и 4,33%.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях (группа ДБК) также сопровождалось угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца. На поперечном срезе нижнего резца крыс группы ДБК на уровне 3 моляра с 10 по 24 сутки после операции меньше значений группы КБК были: ширина слоя предентина – на 4,86%, 6,64% и 7,27%, и ширина слоя дентина – на 4,99%, 5,99% и 5,58% (см. Рисунок 1). Также, к 10 и 15 суткам после операции меньше значений группы КБК был мезио-дистальный размер нижнего резца – на 3,81% и 4,32%, а с 15 по 45 сутки ширина слоя одонтобластов – на 4,91%, 8,65% и 5,32%.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением угнетения морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца.

В сравнении с группой НБ1000 ширина слоя дентина с 10 по 45 сутки отставала от значений сравнения на 3,89%, 5,31%, 6,21% и 4,51%. Также, ширина слоя одонтобластов была меньше значений группы НБ1000 к 15 суткам на 5,59%, ширина слоя предентина к 15 и 24 суткам – на 8,15% и 7,67%, а мезио-дистальный размер нижнего резца к 24 суткам – на 5,00% (Рисунок 2).

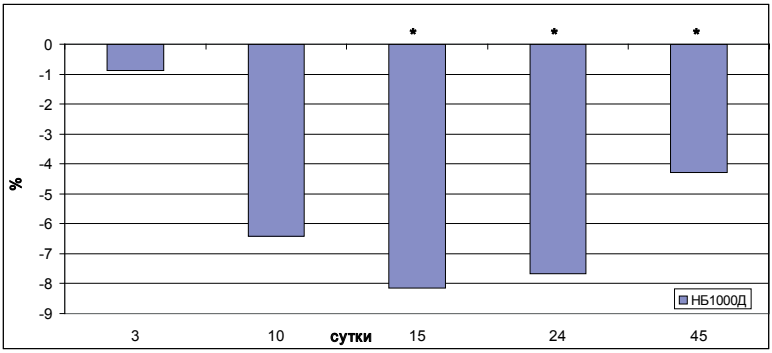

Рисунок 2. Динамика ширины слоя предентина у животных группы НБ1000Д в зависимости от длительности эксперимента, в % по отношению к группе НБ1000.

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом как без повреждения большеберцовых костей, так и после нанесения в них дефектов сопровождалось тенденцией к восстановлению строения нижнего резца. У животных группы НБ1000М ширина слоя предентина к 10 и 24 суткам периода реадаптации превышала значения группы НБ1000 на 4,85% и 5,40%, а ширина слоя дентина к 15 суткам – на 4,97%. В группе НБ1000Т ширина слоя одонтобластов к 3 и 24 суткам превышала значения группы НБ1000 на 5,03% и 5,45%, ширина предентина с 10 по 24 сутки – на 5,73%, 4,66% и 5,16%, а ширина минерализованного дентина к 10 и 15 суткам – на 3,97% и 5,20%. Также, мезиодистальный размер нижнего резца к 10 и 15 суткам периода реадаптации превышал значения группы без коррекции на 4,46% и 4,78%.

В группе НБ1000ДМ лишь ширина слоя предентина превышала значения группы НБ1000Д к 24 суткам на 5,10%.

При этом в группе НБ1000ДТ ширина слоя дентина с 15 по 45 сутки после операции превышала значения группы НБ1000Д – на 4,82%, 4,53% и 5,53%, а ширина слоя предентина к 24 суткам – на 5,37%. Мезиодистальный размер нижнего резца к 15 и 24 суткам после операции превышал значения группы НБ1000Д на 4,30% и 4,54%.

Полученные нами данные гистоморфометрического исследования нижнего резца у животных группы КБК в целом соответствуют возрастной динамике морфо-функциональной активности одонтобластов у интактных самцов крыс половозрелого возраста [2].

Внутрижелудочное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождается угнетением дентиногенеза и темпов роста нижнего резца, которое максимально выражено на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливается. К 45 суткам эксперимента статистически значимые отличия от группы КБК для показателей гистоморфометрии нижнего резца уже не регистрируются.

Известно, что бензоат натрия вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что ведет к развитию явлений окислительного стресса, к нарушению синтеза АТФ в клетках организма [16] и, вероятно, в одонтобластах нижнего резца. В итоге это сопровождается нарушением дентиногенеза. Однако, как следует из полученных результатов, после прекращения воздей-

ствия бензоата натрия морфо-функциональная активность одонтобластов восстанавливается.

Также, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением морфо-функциональной активности одонтобластов в нижнем резце с 10 суток после операции. Изменения гистологического строения нижнего резца крыс группы ДБК достигало максимума к 15-24 суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось, но и к 45 суткам сохранялось отставание ширины слоя одонтобластов от группы КБК.

В этом случае повреждение одной из костей (большеберцовой) сопровождается комплексом реакций, направленных на обеспечение процессов репаративной регенерации и мобилизации кальция и фосфора из всех минерализованных тканей организма [5]. Поэтому нанесение дефекта большеберцовых костей после 60-суточной затравки бензоатом натрия сопровождается усугублением торможения ростовых процессов в нижних резцах.

Профилактическое введение мексидола оказывает корригирующее влияние на морфо-функциональное состояние одонтобластов нижнего резца, может быть объяснено его мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [1]. При этом аналогичные свойства тиотриазолина являются более выраженными [8], что обуславливает его более выраженный корригирующий эффект на исследуемые показатели.

Заключение

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождается угнетением дентиногенеза и темпов роста нижнего резца, которое максимально выражено на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливается. К 45 суткам эксперимента статистически значимые отличия от группы КБК для большинства показателей гистоморфометрии нижнего резца сохраняются. Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением угнетения морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца. Одновременное применение вместе с бензатом натрия мексидола либо тиотриазолина сглаживает нарушения строения нижнего резца. Применение тиотриазолина является более эффективным.

Литература

1. *Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009;6: 28-31. [Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanism of action. Pharmateka. 2009;6:28-31. (In Russ.)]*

2. *Гаврилов В.А., Лузин В.И. Гистологическое строение нижнего резца у белых крыс различного возраста после 60-дневного воздействия паров толуола. Український морфологічний альманах. 2013; 11 (3): 77-81. [Gavrilov V.A., Luzin V.I. Histological structure of the lower incisor in white rats of different ages after 60-day exposure to toluene vapor. Ukrainian morphological almanac. 2013; 11(3):77-81. (In Russ.)]*

3. *Ковешников В.Г., Фомина К.А., Лузин В.И., Волошин В.Н., Волошина И.С., Шутов Е.Ю., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н. Экологическая морфология органов эндокринной, иммунной и костной систем в условиях хронического ингаляционного влияния летучих компонентов эпоксидных смол. Астраханский медицинский журнал. 2013;8 (1):128-30. [Koveshnikov VG, Fomina KA, Luzin VI, Voloshin VN, Voloshina IS, Shutov EYu, Lugovskov DA, Skorobogatov AN. Ecological morphology of the organs of the endocrine, immune and bone systems under conditions of chronic inhalation exposure to volatile components of epoxy resins. Astrakhan medical journal. 2013;8(1):128-30. (In Russ.)]*

4. *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.)]*

5. *Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., Скоробогатов А.Н., Лубенец А.А. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015. Травма. 2007; 8 (4): 387. [Luzin V.I., Ivchenko V.K., Ivchenko D.V., Skorobogatov A.N., Lubenets A.A. Strength of the humerus during implantation of hydroxyapatite material OC-015 into the tibia]. Injury. 2007; 8(4):387. (In Russ.)]*

6. *Лузин В.И., Морозов В.Н. Макро- и микроэлементный состав нижней челюсти половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилапатита, насыщенного солями железа в различных концентрациях. Вестник проблем биологии и медицины. 2012; 3 (94):145-9. [Luzin V.I., Morozov V.N. Macro- and microelement composition of the lower jaw of mature rats after implantation into the tibia of biogenic hydroxylapatite saturated with iron salts in various concentrations. Bulletin of problems of biology and medicine. 2012; 3(94): 145-9. (In Russ.)]*

7. *Лузин В.И., Шутов Е.Ю., Скоробогатов А.Н. Динамика темпов роста костей у белых крыс после ингаляционной затравки толуолом и возможные пути ее коррекции. Український морфологічний 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.)]

8. Пороховська Н.В., Регеда М.С. Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість тіотриазоліну за умов гострого імунокомплексного 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.)]

9. Femi-Oloye OP, Owoloye A, Olatunji-Ojo AM, Abiodun AC, Adewumi B, Ibitoye BO, et al. Effects of commonly used food additives on haematological parameters of Wistar rats. Heliyon. 2020; 6(10): e05221. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05221

10. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45a, and MAPK8 genes / B. Raposa, R. Pónusz, G. Gerencsér, et al. // Physiol Int. - 2016. - Vol. 103, № 3. - P. 334-343.

11. Kehinde OS, Christianah OI, Oyetunji OA. Ascorbic acid and sodium benzoate synergistically aggravates testicular dysfunction in adult Wistar rats. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2018 Mar 10;10(1):39-46.

12. Nair B. Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. Int J Toxicol. 2001; 20 (3): 23-50. doi: 10.1080/10915810152630729

13. Noorafshan A, Erfanizadeh M, Karbalay-Doust S. Sodium benzoate, a food preservative, induces anxiety and motor impairment in rats. Neurosciences. 2014; 19 (1): 24-8.

14. Noorafshan A, Erfanizadeh M, Karbalay-Dous S. Stereological studies of the effects of sodium benzoate or ascorbic acid on rats' cerebellum. Saudi Med J. 2014; 35(12): 1494-500.

15. Walczak-Nowicka ŁJ, Herbet M. Sodium Benzoate-Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. Nutrients. 2022;14(7):1497. doi: 10.3390/nu14071497.

16. 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): 763-769. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040

Резюме

Бибик В.В. *Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата на строение нижнего резца у белых крыс и возможности его коррекции.*

В эксперименте на 240 белых крысах исследовали изменения строения нижнего резца после нанесения дефекта в большеберцовой кости и 60-суточ-

ного внутрибрюшинного введения бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки. Установили, что внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождается угнетением дентиногенеза и темпов роста нижнего резца, которое максимально выражено на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливается. К 45 суткам эксперимента статистически значимые отличия от группы контроля для большинства показателей гистоморфометрии нижнего резца сохраняются. Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением угнетения морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца. Одновременное применение вместе с бензоатом натрия мексидола либо тиотриазолина сглаживает нарушения строения нижнего резца. Применение тиотриазолина является более эффективным.

Ключевые слова: крысы, бензоат натрия, костный дефект, нижний резец, строение, мексидол, тиотриазолин.

Summary

Bibik V.V. *Influence of a defect into the tibia after a 60-day administration of sodium benzoate on the structure of the lower incisor in albino rats and the possibility of its correction.*

In an experiment on 240 white rats changes of the lower incisor structure were studied after a defect in the tibia and a 60-day intraperitoneal injection of sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg/day. It was found that intragastric administration of sodium benzoate to experimental laboratory animals at a dose of 1000 mg/kg/day for 60 days is accompanied by inhibition of dentinogenesis and growth rates of the lower incisor, which is most pronounced on the 3rd day after the end of the priming, and then gradually recovers. By the 45th day of the experiment, statistically significant differences from the control group for most parameters of the histomorphometry of the lower incisor are preserved. The infliction of a defect in the tibia after a 60-day administration of sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg/day was accompanied by an aggravation of the inhibition of the morphofunctional activity of the odontoblasts of the lower incisor. Simultaneous use of mexidol or thiotriazoline with sodium benzoate smooths out violations of the structure of the lower incisor. The use of thiotriazoline is more effective.

Key words: rats, sodium benzoate, bone defect, lower incisor, structure, mexidol, thiotriazoline.

УДК: 612.119:616-092.9

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА У БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ КОФЕИНА И ВВЕДЕНИИ МЕКСИДОЛА

А.В. Мовенко, И.А. Ладыш*

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

** ГОУ ВО «Луганский государственный аграрный университет» ЛНР*

Введение

Кофеин является наиболее широко используемым психоактивным веществом в мире, которое ежедневно употребляет 80% населения, в среднем более 200 мг/сутки [5]. Кофе и чай представляют собой основные источники кофеина (>80% суточного потребления), в то время как газированные напитки, в то же время энергетические напитки и шоколад являются второстепенными источниками кофеина [12]. Задокументированы многочисленные преимущества потребления кофеина, в том числе улучшение настроения и бодрствования, потеря веса, антиоксидантные свойства и, потенциально, улучшение долговременной памяти [4, 9, 11]. Несмотря на эти преимущества, избыточное употребление кофеина сопровождается беспокойством, бессонницей и обезвоживанием [14]. Кроме того, были опубликованы сообщения о неблагоприятном воздействии кофеина на несколько систем органов, включая сердечно-сосудистую, неврологическую и эндокринную системы [10, 13]. Имеются сведение и о том, что употребление кофеина негативно влияет на морфо-функциональное состояние суставных и эпифизарных хрящей (пластинки роста), тем самым являясь фактором риска развития остеоартроза и замедления продольного роста костей [7]. Однако систематические исследования состояния костной системы при избыточном употреблении кофеина не проводились.

Цель данного исследования – установить особенности химического состава костей скелета у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении кофеина и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на 144 белых крысах-самцах – инфантильных (72 крысы-самца с исходной массой тела 70-75 г)

и ювенильных (72 крысы-самца с исходной массой тела 130-140 г), 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 120 мг/кг/сутки без коррекции, 3-я группа – крысы, которые употребляли кофеин на фоне коррекции мексидолом (производитель ЗиО-ЗДОРОВЬЕ, ЗАО (Россия), рег. №: ЛП-N (000086)-(РГ-RU) от 30.10.20 – Бессрочно) в дозе 50 мг/кг/сутки. Через 7, 14, 30 и 90 суток от начала приёма препаратов животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом, выделяли тазовые, большеберцовые кости, а также второй поясничный позвонок. Для химического исследования 10 мг костной золы растворяли в 2 мл 0,1 Н химически чистой соляной кислоты, доводили до 25 мл бидистиллированной водой. В полученном растворе определяли содержание кальция, калия, натрия, магния, меди, железа, цинка и марганца на атомно-абсорбционном фотометре типа «Сатурн»-2 в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени, а также содержание фосфора колориметрически по Бригсу на электрофотоколориметре КФК-3 [3]. Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [2].

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ всех полученных результатов проводился при обязательном сопоставлении с аналогичными показателями контрольных одновозрастных животных.

За период с 7 по 90 сутки наблюдения содержание воды в исследуемых костях инфантильных контрольных животных уменьшилось: с 45,89±0,29% до 42,76±0,56% в большеберцовой кости, с 48,43±0,29% до 43,97±0,52% в тазовой кости и с 48,71±0,34% до 44,37±0,27% во втором поясничном позвонке. Содержание органических веществ в исследуемых костях также в ходе наблюдения уменьшалось: с 30,21±0,35% до 28,44±0,36% в большеберцовой кости, с 30,15±0,31% до 28,25±0,31% в тазовой кости и с 29,60±0,30% до 28,38±0,27% во втором поясничном позвонке. При этом содержание минеральных веществ в ходе наблюдения возрастало: с 23,90±0,27% до 28,81±0,32% в большеберцовой кости, с 21,42±0,26% до 27,78±0,34% в тазовой кости и с 21,69±0,24% до 27,25±0,30% во втором поясничном позвонке.

Вместе с этим у инфантильных контрольных животных в золе большеберцовых костей за период наблюдения содержание каль-

ция увеличилось с 15,69±0,19% до 18,90±0,24%, содержание магния – с 2,95±0,05% до 3,49±0,06%, а содержание фосфора – с 14,53±0,18% до 17,56±0,22%. Содержание гидрофильных элементов в золе большеберцовых костей инфантильных контрольных животных в период наблюдения уменьшалось: содержание натрия – с 1,98±0,03% до 1,71±0,03%, а содержание калия – с 1,74±0,03% до 1,36±0,02%.

Наконец, содержание основных остеотропных микроэлементов в золе большеберцовых костей инфантильных контрольных животных в период наблюдения также уменьшалось: содержание меди – с 4,44±0,07 мг% до 4,25±0,07 мг%, содержание железа – с 1,04±0,02 мг% до 1,00±0,02 мг%, содержание цинка – с 2,85±0,05 мг% до 2,75±0,05 мг%, а содержание марганца – с 1,20±0,02 мг% до 1,12±0,02 мг%.

За период с 7 по 90 сутки наблюдения содержание воды в исследуемых костях ювенильных контрольных животных уменьшилось: с 31,72±0,57% до 31,23±0,52% в большеберцовой кости, с 33,82±0,31% до 33,02±0,51% в тазовой кости и с 33,38±0,57% до 32,61±0,54% во втором поясничном позвонке. Содержание органических веществ в исследуемых костях также в ходе наблюдения уменьшалось: с 27,42±0,32% до 26,49±0,35% в большеберцовой кости, с 27,65±0,34% до 27,24±0,34% в тазовой кости и с 27,79±0,27% до 26,85±0,29% во втором поясничном позвонке.

При этом содержание минеральных веществ в ходе наблюдения возрастало: с 40,86±0,43% до 42,27±0,43% в большеберцовой кости, с 38,53±0,42% до 39,74±0,40% в тазовой кости и с 38,83±0,37% до 40,54±0,43% во втором поясничном позвонке. Вместе с этим у ювенильных контрольных животных в золе большеберцовых костей за период наблюдения содержание кальция увеличилось с 21,03±0,28% до 22,19±0,30%, содержание магния – с 3,80±0,07% до 3,94±0,07%, а содержание фосфора – с 18,66±0,23% до 18,99±0,22%.

Содержание гидрофильных элементов в золе большеберцовых костей ювенильных контрольных животных в период наблюдения уменьшалось: содержание натрия – с 1,47±0,03% до 1,31±0,03%, а содержание калия – с 1,15±0,02% до 1,05±0,02%.

Наконец, содержание основных остеотропных элементов в золе большеберцовых костей ювенильных контрольных животных в период наблюдения также уменьшалось: содержание меди – с 3,62±0,05 мг% до 3,40±0,06 мг%, содержание цинка – с 2,68±0,05 мг% до 2,65±0,04 мг%, а содержание марганца – с 0,78±0,01 мг% до

0,73±0,02 мг%. Содержание железа при этом в ходе наблюдения колебалось в пределах 0,97-0,99 мг%.

Таким образом, у животных контрольной группы за период наблюдения доля минеральных веществ в исследуемых костях возрастает с соразмерными изменениями макро- и микроэлементного состава. У инфантильных контрольных крыс динамика изменений выражена сильнее, чем у ювенильных. Внутрижелудочное введение подопытным животным кофеина в дозе 120 мг/кг/сутки сопровождалось дестабилизацией химического состава исследуемых костей, выраженность которой зависели от возраста.

У инфантильных крыс содержание органических и минеральных веществ в тазовой кости с 7 по 90 сутки эксперимента было меньше, чем в контрольной группе на 3,68%, 4,13%, 7,16% и 7,99% и на 4,13%, 5,33%, 8,38% и 9,09%. Для большеберцовой кости и второго поясничного позвонка эти показатели статистически значимо изменялись с 14 по 90 сутки эксперимента, а отклонения составили 4,51%, 6,70% и 7,01%, и 4,09%, 6,84% и 8,18%, а также 3,17%, 5,04% и 6,51%, и 4,15%, 7,11% и 9,04% соответственно.

В золе большеберцовых костей содержание кальция отставало от значений группы контрольных животных с 14 по 90 сутки эксперимента на 5,24%, 8,38% и 8,39%. При этом содержание фосфора в золе большеберцовых костей имело тенденцию к увеличению, но статистически значимо отличалось от показателей контроля только к 90 суткам эксперимента – на 4,49%. Однако благодаря этому соотношение кальций/фосфор с 7 по 90 сутки эксперимента отставало от значений группы контроля на 5,46%, 8,33%, 10,75% и 12,32%.

Содержание в золе большеберцовых костей гидрофильных макроэлементов возрастало и содержание калия с 14 по 90 сутки эксперимента превышало значения контрольной группы на 5,46%, 8,24% и 9,69%, а содержание натрия к 30 и 90 суткам – на 6,18% и 7,80%. Содержание магния превышало значения контрольной группы также с 14 по 90 сутки эксперимента на 5,28%, 5,00% и 8,27%.

В условиях избыточного употребления кофеина инфантильными животными микроэлементный состав большеберцовых костей характеризовался истощением. С 7 по 90 сутки эксперимента меньше контрольных значений были: содержание меди – на 6,12%, 7,76%, 8,65% и 11,21%, содержание цинка – на 5,67%, 6,74%, 8,28% и 9,15%, а также содержание марганца – на 6,54%, 9,27%, 11,54% и 10,30% соответствен-

но. Содержание железа в золе большеберцовых костей инфантильных животных данной группы несколько превышало контрольное, но границ доверительного интервала отличия не достигали.

У ювенильных крыс содержание органических веществ в большеберцовой кости и во втором поясничном позвонке к 30 и 90 суткам эксперимента было меньше значений контрольной группы на 3,80% и 5,72% и на 5,31% и 6,37%, а в тазовой кости с 14 по 90 сутки – на 4,53%, 4,805 и 6,46%. Также, содержание минеральных веществ во втором поясничном позвонке с 7 по 90 сутки эксперимента отставало от значений контрольной группы на 3,63%, 4,03%, 5,43% и 6,24%, в тазовой кости с 14 по 90 сутки – на 3,69%, 5,17% и 5,26%, а в большеберцовой кости к 30 и 90 суткам – на 4,08% и 4,60%.

В большеберцовой кости содержание кальция с 7 по 90 сутки эксперимента отставало от значений контрольной группы на 4,76%, 5,275, 6,26% и 6,54%, а содержание фосфора к 90 суткам превышало их на 4,26%. В результате соотношение кальций/фосфор с 7 по 90 сутки эксперимента было меньше значений контрольной группы на 6,25%, 7,42%, 9,07% и 10,29%. При этом содержание магния в золе большеберцовой кости ювенильных крыс с избыточным употреблением кофеина к 14 и 90 суткам эксперимента превышало значения контрольной группы на 4,83% и 5,67%.

Наконец, содержание меди в золе большеберцовой кости с 14 по 90 сутки эксперимента было меньше значений контрольной группы на 5,08%, 6,25% и 7,39%, а содержание цинка и марганца к 30 и 90 суткам – на 6,46% и 9,42% и на 7,17% и 8,22%.

Таким образом, внутрижелудочное введение инфантильным крысам кофеина в дозе 120 мг/кг/сутки сопровождается дестабилизацией химического состава исследуемых костей, а также истощением микроэлементного состава большеберцовых костей, которое было выражено в ходе всего периода эксперимента и нарастало с увеличением длительности избыточного употребления кофеина. У ювенильных крыс внутрижелудочное введение кофеина также сопровождается дестабилизацией химического состава исследуемых костей в ходе всего периода эксперимента, и истощением микроэлементного состава большеберцовых костей с 14 суток эксперимента.

Применение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с избыточным употреблением кофеина сопровождалось явлениями коррекции химического состава исследуемых костей.

У инфантильных крыс содержание органических веществ в тазовой кости с 14 по 90 сутки эксперимента превышали значения группы без коррекции на 3,61%, 6,42% и 7,30%, а в большеберцовой кости и втором поясничном позвонке к 30 и 90 суткам – на 6,27% и 7,41% и на 5,19% и 5,78%. А к 30 и 90 суткам эксперимента содержание минеральных веществ в исследуемых костей превышали значения группы без коррекции: в большеберцовой кости – на 6,10% и 6,64%, в тазовой кости – на 6,32% и 5,63%, а во втором поясничном позвонке – на 5,38% и 7,51%.

В этих условиях в золе большеберцовых костей инфантильных животных содержание кальция к 30 и 90 суткам эксперимента превышало значения группы без коррекции на 7,32% и 6,96%, а соотношение кальций/фосфор с 14 по 90 сутки – на 6,03%, 10,56% и 9,78%. При этом содержание калия к 30 и 90 суткам эксперимента было меньше значения группы без коррекции на 6,42% и 9,28%, а содержание магния к 90 суткам – на 6,36%.

Содержание марганца в золе большеберцовых костей с 14 по 90 сутки эксперимента превышало значения группы без коррекции на 5,73%, 8,65% и 7,49%, а содержание меди и цинка к 30 и 90 суткам – на 7,63% и 9,09% и на 5,89% и 6,60% соответственно.

У ювенильных крыс содержание органических веществ во втором поясничном позвонке к 30 и 90 суткам эксперимента превышало значения группы без коррекции на 4,03% и 5,02%, а в большеберцовой и тазовой костях к 90 суткам – на 5,17% и 4,44%. Наконец, к 30 и 90 суткам эксперимента содержание минеральных веществ в большеберцовой кости было больше значений группы без коррекции на 3,31% и 4,00%, в тазовой кости – на 4,37% и 4,24%, а во втором поясничном позвонке – на 3,91% и 5,96%.

При этом в золе большеберцовых костей к 30 и 90 суткам эксперимента соотношение кальций/фосфор превышало значения группы без коррекции на 6,57% и 10,09%, а к 90 суткам содержание кальция, меди и марганца – на 6,06%6,08% и 7,71% соответственно. Также, к 90 суткам эксперимента содержание калия и магния было меньше значений группы без коррекции на 5,59% и 6,36%.

Таким образом, подкожное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки инфантильным крысам на фоне избыточного употребления кофеина сопровождается восстановлением макро- и микроэлементного состава исследуемых костей с 14 суток эксперимента, нарастающим по мере увеличения длительности коррекции.

Таким образом, подкожное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки инфантильным крысам на фоне избыточного употребления кофеина сопровождается восстановлением макро- и микроэлементного состава исследуемых костей с 14 суток эксперимента у инфантильных крым и с 30 суток у ювенильных животных, нарастающим по мере увеличения длительности коррекции.

У контрольных животных в ходе наблюдения регистрировалось увеличение степени минерализации исследуемых костей с пропрциональными изменениями макро- и микроэлементного состава, более быстрое у инфантильных животных и достаточно значимое у ювенильных крыс. Данные результаты соответствуют описанной в литературе возрастной динамике химического состава костей у интактных белых крыс [1].

Внутрижелудочное введение подопытным животным кофеина в дозе 120 мг/кг/сутки сопровождалось дестабилизацией макроэлементного состава исследуемых костей и истощением их микроэлементного состава, степень выраженности которых зависела от продолжительности эксперимента и возраста животных. У инфантильных крыс изменения химического состава исследуемых костей наблюдалось с 7 по 90 сутки, а у ювенильных крыс – с 14 по 90 сутки; с увеличением длительности избыточного употребления кофеина в обеих возрастных группах дестабилизация химического состава костей нарастала.

Известно, что кофеин оказывает негативное влияние на основные компоненты внеклеточного матрикса хряща и кости, а также на некоторые важнейшие факторы транскрипции, участвующие в дифференцировке хондроцитов [15]. Взаимодействуя с с осью GH/IGF-1, кофеин способствует уровня снижению передачи сигналов IGF-1 [6]. Кроме того, кофеин снижает концентрацию внутриклеточного кальция (Ca^{2+}), а также апоптоз хондроцитов. Среди морфологических изменений, вызванных приемом кофеина, выделяются более широкая гипертрофическая зона и снижение минерализации в зоне остеогенеза эпифизарных хрящей [7]. Исходя из этого нарушается и химический состав костного минерала.

Подкожное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки подопытным животным на фоне избыточного употребления кофеина сопровождалось восстановлением химического состава исследуемых костей, нарастающим по мере увеличения длитель-

ности коррекции, степень которого также зависела от возраста животных. У инфантильных крыс восстановление наблюдалось с 14 суток эксперимента, а у ювенильных – с 30 суток эксперимента.

Избыточное употребление кофеина сопровождается повышением уровня свободных радикалов и повреждением клеточных мембран [6]. Мексидол же является ингибитором свободно-радикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, а также стресс-протективным действием [8], чем и обусловлен его корригирующий эффект в условиях нашего эксперимента.

Выводы

1. Введение кофеина в дозе 120 мг/кг/сутки сопровождается дестабилизацией макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава исследуемых костей, степень выраженности которых зависит от продолжительности эксперимента и возраста животных. У инфантильных крыс изменение химического состава исследуемых костей наблюдалось с 7 по 90 сутки, а у ювенильных крыс – с 14 по 90 сутки.

2. С увеличением длительности избыточного употребления кофеина в обеих возрастных группах изменения химического состава исследуемых костей усугубляется.

3. Подкожное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки на фоне избыточного употребления кофеина сопровождается восстановлением химического состава исследуемых костей. У инфантильных крыс восстановление химического состава исследуемых костей наблюдается с 14 суток эксперимента, а у ювенильных – с 30 суток эксперимента.

Литература

1. *Ковешников В.Г., Фомина К.А., Лузин В.И., Волошин В.Н., Волошина И.С., Шутов Е.Ю., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н. Экологическая морфология органов эндокринной, иммунной и костной систем в условиях хронического ингаляционного влияния летучих компонентов эпоксидных смол. Астраханский медицинский журнал. 2013;8 (1): 128-30. [Koveshnikov VG, Fomina KA, Luzin VI, Voloshin VN, Voloshina IS, Shutov EYu, Lugovskov DA, Skorobogatov AN. Ecological morphology of the organs of the endocrine, immune and bone systems under conditions of chronic inhalation exposure to volatile components of epoxy resins. Astrakhan medical journal. 2013;8(1):128-30. (In Russ.)]*

2. *Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических ис-*

следованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320 с. [Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)]

3. Лузин В.И., Панкратьев А.А., Ивченко А.В., Головченко В.В., Бибик В.В., Соловьева И.В., Демьяненко Е.В. Химический состав большеберцовых костей после внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костного и костно-керамического регенерата. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2021;2:66-73. [Luzin VI, Pankratiev AA, Ivchenko AV, Golovchenko VV, Bibik VV, Solov'yova IV, Demyanenko EV. Chemical composition of tibial bones after intravenous administration of mesenchymal stem cells at different stages of bone and bone-ceramic regenerate formation. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2021;2:66-73. (In Russ.)]

4. Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks. Critical reviews in food science and nutrition. 2011;51(4):363–73. doi: 10.1080/10408390903586412.

5. Cappelletti S, Piacentino D, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? Curr Neuropharmacol. 2015;13(1):71–88. doi: 10.2174/1570159X13666141210215655.

6. Glover FE, Caudle WM, Del Giudice F, Belladelli F, Mulloy E, Lawal E, Eisenberg ML. The association between caffeine intake and testosterone: NHANES 2013–2014. Nutr J. 2022; 21: 33. doi: 10.1186/s12937-022-00783-z

7. Guillán-Fresco M, Franco-Trepat E, Alonso-Pérez A, Jorge-Mora A, López-Fagúndez M, Pazos-Pérez A, O Gualillo, Gómez R. Caffeine, a Risk Factor for Osteoarthritis and Longitudinal Bone Growth Inhibition. J Clin Med. 2020;9(4): 1163. doi: 10.3390/jcm9041163

8. Hoa NT, Bay MV, Mechler A, Vo QV. Theoretical insights into the antiradical activity and copper-catalysed oxidative damage of mexidol in the physiological environment. R Soc Open Sci. 2022; 9(1): 211239. doi: 10.1098/rsos.211239

9. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. CNS Neurosci Ther. 2017;23(4):272–90. doi: 10.1111/cns.12684.

*10. Liu H, Yao K, Zhang W, Zhou J, Wu T, He C. Systematic review/Meta-analysis
 Coffee consumption and risk of fractures: a meta-analysis. Arch Med Sci. 2012;8(5):776–783. doi: 10.5114/aoms.2012.31612.*

11. Nieber K. The Impact of Coffee on Health. Planta medica. 2017;83(16):1256–63. doi: 10.1055/s-0043-115007. PubMed PMID: 28675917.

12. Reyes CM, Cornelis MC. Caffeine in the Diet: Country-Level Consumption and Guidelines. Nutrients. 2018; 10(11): 1772. doi: 10.3390/nu10111772.

13. Ryu KY, Roh J. The Effects of High Peripubertal Caffeine Exposure on the Adrenal Gland in Immature Male and Female Rats. Nutrients. 2019;11(5). doi: 10.3390/nu11050951.

14. *Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. Front Psychiatry. 2017;8:80. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00080.*

15. *Wang G, Fang Z-B, Liu D-L, Chu Sh-F, Li H-L, Zhao H-X. Association between caffeine intake and lumbar spine bone mineral density in adults aged 20–49: A cross-sectional study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 1008275. doi: 10.3389/fendo.2022.1008275*

Резюме

Мовенко А.В., Ладыш И.А. *Химический состав костей скелета у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении кофеина и введении мексидола*

Цель исследования – установить особенности химического состава костей скелета у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении кофеина и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом. **Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 144 белых крысах-самцах, распределенных на 3 группы. контроль, крысы, которые употребляли кофеин в дозе 120 мг/кг/сутки, и крысы, которые употребляли кофеин на фоне коррекции мексидолом в дозе 50 мг/кг/сутки. Через 7, 14, 30 и 90 суток от начала приёма препаратов животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом, выделяли большеберцовые и тазовые кости, а также второй поясничный позвонок. В исследуемых костях определяли минеральный, макро- и микроэлементный состав. **Результаты.** Внутрижелудочное введение кофеина в дозе 120 мг/кг/сутки сопровождалось дестабилизацией макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава исследуемых костей, степень выраженности которых зависит от продолжительности эксперимента и возраста животных. У инфантильных крыс изменение химического состава исследуемых костей наблюдалось с 7 по 90 сутки, а у ювенильных крыс – с 14 по 90 сутки. Применение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки вместе с избыточным употреблением кофеина сопровождалось восстановлением химического состава исследуемых костей. У инфантильных крыс восстановление химического состава исследуемых костей наблюдается с 14 суток эксперимента, а у ювенильных – с 30 суток эксперимента. **Заключение.** Введение кофеина в дозе 120 мг/кг/сутки внутрижелудочно сопровождается дестабилизацией химического состава исследуемых костей, выраженность которого зависит от длительности эксперимента и возраста животных. У инфантильных крыс изменение химического состава костей наблюдалось с 7 по 90 сутки, а у ювенильных крыс – с 14 по 90 сутки. Подкожное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки на фоне избыточного употребления кофеина сопровождается восстановлением химического состава костей, в большей степени у инфантильных крыс.

Ключевые слова: крысы, кофеин, избыточное употребление, кости, химический состав, мексидол.

Summary

Movenko A.V., Ladysh I.A. *The chemical composition of the skeletal bones in white rats of different ages with excessive caffeine intake and administration of Mexidol*

The purpose of the study is to investigate the features of the chemical composition of the skeletal bones in white rats of different ages with excessive use of caffeine and to substantiate the possibility of correcting the identified changes with mexidol**.** **Materials and methods.** The experiment was carried out on 144 white male rats divided into 3 groups. control, rats that used caffeine at a dose of 120 mg/kg/day, and rats that used caffeine against the background of correction with mexidol at a dosage of 50 mg/kg/day. After 7, 14, 30 and 90 days from the start of taking the drugs, the animals were taken out of the experiment by decapitation under ether anesthesia, and the tibia and pelvis, as well as the second lumbar vertebra were isolated. Mineral, macro- and microelement composition was determined in the studied bones. **Results.** Intragastric administration of caffeine at a dosage of 120 mg/kg/day was accompanied by a destabilization of the macroelement composition and depletion of the microelement composition of the studied bones, the severity of which depends on the duration of the experiment and the age of the animals. In infantile rats changse in the chemical composition of the bones was observed from the 7th day of the experiment, and in juvenile rats from the 14th day of the experiment. The use of Mexidol at a dosage of 50 mg/kg/day, together with excessive caffeine intake, was accompanied by a the restoration of the chemical composition of the bones. In infantile rats, the restoration of the chemical composition of the studied bones is observed from the 14th day of the experiment, and in juvenile rats, from the 30th day of the experiment. **Conclusion.** The administration of caffeine at a dosage of 120 mg/kg/day intragastrically is accompanied by a destabilization of chemical composition of skeletal bones, the severity of which depends on the duration of the experiment and the age of the animals. In infantile rats a changes of the bones chemical composition were observed from 7th to 90th days, and in juvenile rats from 14th to 90th days. Subcutaneous administration of mexidol at a dosage of 50 mg/kg/day against the background of excessive caffeine intake is accompanied by the restoration of the bones chemical composition, to a greater extent in infantile rats.

Key words: rats, caffeine, excessive consumption, bone, chemical composition, mexidol.

УДК 615.3:616.31

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ РЕГЕНЕРАТА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ГИДРОКСИАПАТИТНОГО МАТЕРИАЛА ОК-015 У КРЫС ПРИ ПОВТОРНОМ ПЕРЕЛОМЕ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Н.А. Мосягина, Л.Д. Савенко
ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск»

Введение

Остеопоротические переломы костей на фоне сахарного диабета 2 типа являются одним из наиболее важных причин заболеваемости и смертности у пациентов различных возрастных групп. Связь между этими двумя хроническими заболеваниями обусловливает вероятность того, что некоторые антидиабетические методы лечения могут влиять на метаболизм костной ткани.

Как гликемический, так и костный гомеостаз контролируются общими регуляторными факторами, которые включают инсулин, накопление конечных продуктов гликирования, гастроинтестинальные гормоны, остеокальцин и др. Этот фон позволяет отдельным фармакологическим агентам в рамках антидиабетической терапии влиять на метаболизм костной ткани из-за их косвенного воздействия на дифференцировку клеток и процесс ремоделирования кости [13].

Сахарный диабет 2-го типа связан с повышенным риском перелома костей, хотя минеральная плотность костной ткани, согласно заявлениям некоторых ученых, не подвержена его влиянию или даже выше у пациентов с сахарным диабетом. Такая причинность обусловлена вероятностью сочетания признаков, включая продолжительность заболевания сахарным диабетом, недостаточный гликемический контроль, более высокий риск падения вследствие гипогликемии, остеопению, нарушения минеральной плотности костей и побочные эффекты лекарственных средств, что может привести к более высокому риску развития хрупкости и переломам костей [11]. Также сахарный диабет 2 типа является одним из главных

факторов влияющих на заживления переломов костей скелета, в значительной степени осложняя процесс регенерации. При этом, происходит нарушение кровоснабжения костной ткани как в месте перелома, так и в неповрежденных участках скелета [14]. Также нарушается дифференцировка предшественников остеобластов с образованием адипоцитов, что приводит к дестабилизации процессов ремоделирования и образования новой костной ткани во время восстановления целостности кости. Одним из вариантов лечения переломов на фоне сахарного диабета 2 типа является применение биогенных костнопластических материалов используемых, в частности, для заполнения дефектов костной ткани, удаленной хирургическим путем. Их широкое использование в клинической практике обусловлено возможностью обеспечения кальцием места перелома, а также выполнением функции механической опоры для поврежденной кости [2]. В связи с этим, биогенные костнопластические материалы наиболее часто применяются при лечении переломов костей скелета, однако, исследования химического состава регенерата, формирующегося после имплантации биогенного гидроксиапатита при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа не проводились.

Цель исследования: изучить химический состав регенерата большеберцовой кости у крыс при повторном переломе и имплантации в нее гидроксиапатитного материала ОК-015 на фоне сахарного диабета 2 типа.

Материал и методы исследования

Эксперимент был проведен на 96 самках беспородных крыс с исходной массой тела 155-160 г. Все животные были распределены на две группы: животные с избыточной массой тела и гипергликемией, вызванными адипогенной диетой, и животные, употреблявшие стандартный пищевой рацион. Модель адипогенной диеты представляла собой добавление в пищевой рацион сахарозы (30% от суточной калорийности) и топленого свиного жира (40% от суточной калорийности) [3]. Адипогенная диета длилась 60 суток до начала эксперимента и продолжалась в течение всех сроков. Основу экспериментальных групп составили животные из этих двух групп: группа 1 – интактные животные, группа 2 – животные без сахарного диабета, с нанесенным дефектом в бедренной кости, диаметром 2 мм на границе дистального метафиза и диафиза. По истечению 60 суток животным наносился дефект в проксимальном отделе

большеберцовой кости. Группы 3 и 4 – животные с СД2, которым проводились манипуляции, идентичные группе 2; в группе 4 – проводилось замещение костного дефекта материалом ОК-015. Моделирование костного дефекта в области проксимального метафиза большеберцовой кости лабораторных крыс с сохранением функциональной нагрузки на конечность осуществлялась по методике В. И. Лузина с соавторами [8]. Работа с животными осуществлялась в соответствии с положениями и с международными требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» [12]. Животных помещали в клетки соответственно группам и содержали в условиях вивария. Содержание и питание животных осуществляли согласно «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» СП 2.2.1.3218-14 приказ от 29.08.2014 г. № 51. Сроки наблюдения составляли 7, 15, 30 и 60 суток. По истечению соответствующего срока животных выводили из эксперимента путем декапитации под ингаляционным наркозом. Определяли массу животного, затем выделяли и скелетировали большеберцовые кости, которые взвешивали на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 0,1 мг. Минеральную насыщенность, содержание воды, органических и минеральных веществ определяли процентно-весовым методом отдельно в большеберцовых костях животных экспериментальных и контрольных групп (в участках нанесенного дефекта или соответствующих им у интактных животных). Кости взвешивали на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 0,1 мг. Затем их высушивали в сухожаровом шкафу до постоянной массы при температуре 105°С. По разнице веса до и после высушивания определялось содержание воды в костной ткани. Разница в массе сухой кости и золы давала возможность определить количество органических и минеральных веществ. Для химического исследования 10 мг золы из участка нанесенного дефекта растворяли в 2 мл 0,1 Н соляной кислоты и доводили до 25 мл бидистиллированной водой. В полученном растворе определяли содержание кальция и магния на фотометре атомной абсорбции типа «Сатурн-2» в режиме эмиссии в воздушно-пропанового пламени, а также содержание фосфора колориметрическим методом по Бриггсу на электрофотоколориметре КФК-3 [9]. Также вычислялось соотношение кальций/фосфор.

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи программного обеспечения MS Office Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

У интактных животных содержание воды в регенерате составляло 31,32±0,28, 31,26±0,52, 31,71±0,28, 31,39±0,40 с 7 по 60 сутки наблюдения. Содержание органических веществ составляло 26,57±0,29, 26,45±0,52, 26,24±0,23, 26,04±0,15 во все сроки наблюдения. Содержание минеральных веществ составляло 42,11±0,35, 42,29±0,36, 42,05±0,13, 42,56±0,32 в те же сроки наблюдения (Таблица 1). Полученные данные свидетельствуют о стабильности водно-минерального состава костной ткани у интактных животных [1, 7].

У животных группы 2 содержание воды по сравнению с группой 1 увеличилось на 12,69%, 13,40% и 7,56% в период с 7 по 30 сутки. Данные свидетельствуют о наличии гипергидратации в месте перелома. Содержание органических веществ уменьшилось на 7 сутки на 3,94%, а на 15 и 30 сутки увеличилось на 11,39% и 9,59% соответственно. Полученные изменения говорят об усиленной резорбции в начале процесса регенерации и активном формировании костной мозоли на более поздних сроках. Содержание органического минерала у животных данной группы уменьшалось на 6,95%, 17,03%, 11,68% и на 2,76% в период с 7 по 60 сутки. Такие изменения свидетельствуют об усилении процессов резорбции в области перелома.

У животных группы 3 содержание воды по сравнению с группой 2 было выше во все сроки эксперимента, однако достоверные отличия отмечались только на 60 сутки эксперимента. В этот период содержание воды в группе 3 по сравнению с группой 2 увеличилось на 5,80%. Содержание органического компонента снижалось в период с 7 по 30 сутки наблюдения на 6,37%, 22,23% и на 12,14% соответственно. Снижение органического компонента может являться следствием нарушения синтеза коллагена. Содержание минерального компонента в данной группе вначале увеличивалось – на 15,57% и 6,49% на 15 и 30 сутки соответственно, а на 60 сутки доля минерального компонента снизилась на 4,38%. Нестабильность минерального состава регенерата может возникать по причине нарушения процессов репаративной регенерации [6].

В группе 4 содержание воды на 7 сутки снижалось на 11,12%, а на 30 и 60 сутки наблюдалось увеличение на 17,09% и 15,59%. В данном случае также наблюдаются явления гипергидратации, однако они развиваются на более поздних сроках, возможно, по причине

наличия имплантата [4]. Содержание органических веществ в этой группе снижалось во все сроки эксперимента – на 12,44%, 23,01%, 13,4% и 4,63% соответственно. Как и у животных группы 3 снижение минерального компонента может являться следствием нарушения синтеза коллагена при сахарном диабете 2 типа. Содержание минеральных веществ на 7 и 15 сутки увеличивалось на 18,13% и 23,57% соответственно, а на 30 и 60 сутки наоборот снижалось на 5,31% и 9,21%. Такую динамику можно объяснить активными процессами резорбции имплантата [5].

Таблица 1

Химический состав проксимального метафизарного участка большеберцовой кости крыс в зависимости от вида воздействия и длительности эксперимента (X±Sx)

Группа	Сроки, сутки	Содержание воды	Содержание органических веществ	Содержание минеральных веществ
И	7	31,32±0,28	26,57±0,29	42,11±0,35
	15	31,26±0,52	26,45±0,52	42,29±0,36
	30	31,71±0,28	26,24±0,23	42,05±0,13
	60	31,39±0,40	26,04±0,15	42,56±0,32
КД	7	35,30±0,63#	25,52±0,34#	39,18±0,33#
	15	35,45±0,45#	29,46±0,49#	35,09±0,59#
	30	34,10±0,47#	28,76±0,58#	37,14±0,59#
	60	32,26±0,26	26,36±0,33	41,39±0,16#
ДМ	7	35,81±0,48#	23,90±0,43#*	40,30±0,58#
	15	36,53±0,26#	22,92±0,29#*	40,55±0,49#*
	30	35,19±0,73#	25,27±0,18#*	39,54±0,76#*
	60	34,13±0,39#*	26,30±0,56	39,57±0,49#*
ДМК	7	31,37±0,59*	22,35±0,33#*	46,28±0,48#*
	15	33,95±0,52#	22,68±0,32#*	43,36±0,46*
	30	39,93±0,76#*	24,91±0,43#*	35,16±0,41#*
	60	37,29±0,45#*	25,14±0,31#*	37,58±0,43#*

Примечание: в табл.1-2 # - обозначает статистически значимое отличие от группы И (p<0,05); * - обозначает статистически значимое отличие от группы КД (p<,05).

Содержание кальция у интактных животных в период с 7 по 60 сутки наблюдения составляло 21,07±0,31, 21,11±0,25, 21,48±0,28,

22,05±0,33. Содержание фосфора в эти же сроки составляло 19,58±0,27, 19,77±0,24, 19,84±0,27, 19,94±0,28, а доля магния 3,40±0,05, 3,44±0,06, 3,50±0,06, 3,63±0,06. Соотношение кальций-фосфор составило 1,08±0,01, 1,07±0,01, 1,08±0,01, 1,11±0,01 (Таблица 2).

Таблица 2

Макроэлементный состав проксимального метафизарного участка большеберцовой кости крыс в зависимости от вида воздействия и длительности эксперимента (X±Sx)

Группа	Сроки, сутки	Содержание в минеральном компоненте, %			Кальций/ фосфорное соотношение, у.е.
		кальций	фосфор	магний	
И	7	21,07±0,31	19,58±0,27	3,40±0,05	1,08±0,01
	15	21,11±0,25	19,77±0,24	3,44±0,06	1,07±0,01
	30	21,48±0,28	19,84±0,27	3,50±0,06	1,08±0,01
	60	22,05±0,33	19,94±0,28	3,63±0,06	1,11±0,01
КД	7	16,85±0,22#	14,33±0,17#	3,65±0,06#	1,18±0,01#
	15	17,53±0,27#	14,69±0,20#	3,70±0,07#	1,19±0,01#
	30	19,31±0,25#	18,90±0,24#	3,68±0,06#	1,02±0,01#
	60	21,39±0,26	19,75±0,23	3,54±0,05	1,08±0,01
ДМ	7	16,07±0,25#*	15,32±0,23#*	3,70±0,07#	1,05±0,01*
	15	16,69±0,22#*	15,57±0,21#*	3,86±0,07#	1,07±0,01*
	30	18,33±0,30#*	19,22±0,27	3,93±0,07#*	0,95±0,01#*
	60	20,17±0,30#*	20,48±0,13*	3,78±0,07*	0,98±0,01#*
ДМК	7	22,47±0,32#*	13,73±0,21#*	3,30±0,04*	1,64±0,02#*
	15	21,00±0,35*	18,65±0,30#*	3,37±0,04*	1,13±0,02#*
	30	20,88±0,31*	19,18±0,22	3,84±0,06#	1,09±0,02*
	60	20,22±0,28#*	21,64±0,29#*	3,96±0,07#*	0,94±0,02#*

При нанесении дефекта животным без диабета (группа 2) содержание кальция по сравнению с группой 1 снижалось в период с 7 по 30 сутки на 20,04%, 16,93% и 10,10%. Содержание фосфора в те же сроки снизилось на 26,79%, 25,70% и 4,74% соответственно. Содержание магния при этом в период с 7 по 30 сутки наоборот, увеличивалось на 7,29%, 7,60% и 5,34% соответственно. На 60 сутки достоверных изменений вышеперечисленных показателей не определялось. Соотношение кальций-фосфор на 7 и 15 сутки увеличивались на 9,22% и 11,77% соответственно, а на 30 сутки снизилось на 5,62%. На 60 сутки достоверных изменений также выявлено не было. Такие изменения

минерального состава являются типичными для перелома, отсутствие достоверных отличий от интактных животных на 60 сутки свидетельствует о сглаживании последствий перелома [10].

Нанесение дефекта животным с диабетом (группа 3) привело, по сравнению с группой 2, к уменьшению содержания кальция в регенерате во все сроки наблюдения – на 4,59%, 4,82%, 5,09% и 5,71%. Содержание фосфора на 7, 15 и 60 сутки увеличивалось на 6,91%, 5,99% и 3,71%. Содержание магния увеличивалось на 30 и 60 сутки – на 6,74% и 6,77% соответственно. Соотношение кальций-фосфор снижалось во все сроки эксперимента на 10,76%, 10,17%, 6,67% и 9,11%. Данные изменения являются более тяжелыми по сравнению с группой 2, что можно объяснить негативным воздействием СД2.

У животных группы 4 по сравнению с группой 2 содержание кальция в регенерате в период с 7 по 30 сутки увеличивалось на 33,41%, 19,76% и 8,13% соответственно, а на 60 сутки отмечалось снижение на 5,48%. Содержание фосфора на 7 сутки снизилось на 4,17%, а на 15 и 60 сутки увеличилось на 26,97% и 9,59% соответственно. Доля магния на 7 и 15 сутки снижалась на 9,58% и 8,96%, а на 60 сутки увеличивалось на 11,76%. Соотношение кальций-фосфор на 7 и 30 сутки увеличивалось на 39,24% и 6,56% соответственно, а на 15 и 60 сутки снижалось на 5,65% и 13,67%. Данные изменения отражают наличие тенденции к сглаживанию негативного влияния сочетания перелома и сахарного диабета, однако при этом также отмечается нестабильность процессов репаративной регенерации [5].

Выводы

Перелом большеберцовой кости после заживления перелома бедренной кости у животных без диабета вызывает снижение содержания кальция и фосфора и увеличение содержания магния, что говорит об активных процессах резорбции. При этом на 60 сутки достоверные отличия от интактных животных не определяются, что соответствует типичной картине заживления перелома. У животных с диабетом подобные воздействия приводят к значительным отличиям от животных без диабета. У животных с диабетом при нанесении дефекта наблюдалось накопление минерального компонента на 15 и 30 сутки, однако содержание кальция было снижено во все сроки эксперимента, а содержание магния и фосфора – повышено, что говорит об отсутствии сглаживания негативного влияния условий эксперимента. При имплантации гидроксиапатитного материала ОК-015 в дефект животным с диабе-

том отмечалось улучшение состояния минерального компонента костной ткани при попутном снижении доли органических веществ и сохранении гипергидратации на поздних сроках. Эти явления можно объяснить присутствием достаточного количества кальция в области перелома при сохранении негативного влияния стойкой гипергликемии на костный матрикс и продолжающейся воспалительной реакцией. При этом также отмечается частично восстановление макроэлементного состава регенерата, что выражалось в увеличении содержания кальция в период с 7 по 30 сутки и снижении содержания магния на 7 и 15 сутки. Вместе с тем нестабильное состояние соотношения кальций-фосфор может свидетельствовать о нестабильности биохимических процессов в области регенерации, что в свою очередь говорит об остеокондуктивных свойствах ОК-015.

Литература

1. *Ковешников В.Г., Фомина К.А., Лузин В.И., Волошин В.Н., Волошина И.С., Шутов Е.Ю., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н. Экологическая морфология органов эндокринной, иммунной и костной систем в условиях хронического ингаляционного влияния летучих компонентов эпоксидных смол. Астраханский медицинский журнал. 2013;8 (1): 128-30. [Koveshnikov VG, Fomina KA, Luzin VI, Voloshin VN, Voloshina IS, Shutov EYu, Lugovskov DA, Skorobogatov AN. Ecological morphology of the organs of the endocrine, immune and bone systems under conditions of chronic inhalation exposure to volatile components of epoxy resins. Astrakhan medical journal. 2013;8(1):128-30. (In Russ.)]*

2. *Кочьян А.Л., Лузин В.И., Морозов В.Н., Морозова Е.Н. Влияние имплантации в большеберцовую кость гидроксилапатита и перорального введения препаратов кальция на прочностные характеристики плечевых костей. Современные проблемы науки и образования. 2020;5:1-9. [Kochyan AL, Luzin VI, Morozov VN, Morozova EN. Influence of implantation into the tibia of hydroxylapatite and oral administration of calcium preparations on the strength characteristics of the humerus. Modern problems of science and education. 2020;5:1-9. (In Russ.)]*

3. *Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Белякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В., Петрова М.Б. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал. 2015; 14 (2):34-9. [Leshchenko DV, Kostyuk NV, Belyakova MB, Egorova EN, Minyaev MV, Petrova MB. Diet-induced animal models of the metabolic syndrome (literature review). Upper Volga Medical Journal. 2015; 14(2):34-9.*

4. *Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., Скоробогатов А.Н., Лубенец А.А. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015. Травма. 2007; 8 (4): 387. [Luzin VI, Ivchenko VK, Ivchenko DV, Skorobogatov AN, Lubenets AA. Strength of the*

humerus during implantation of hydroxyapatite material OC-015 into the tibia. Injury. 2007; 8(4):387. (In Russ.)]

5. Лузин В.И., Морозов В.Н. Макро- и микроэлементный состав нижней челюсти половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилапатита, насыщенного солями железа в различных концентрациях. Вестник проблем биологии и медицины. 2012; 3 (94): 145-9. [Luzin V.I., Morozov V.N. Macro- and microelement composition of the lower jaw of mature rats after implantation into the tibia of biogenic hydroxylapatite saturated with iron salts in various concentrations. Bulletin of problems of biology and medicine. 2012; 3 (94): 145-9. (In Russ.)]

6. Лузин В.И., Прочан В.Н. Ультраструктура минерала плечевой кости у белых крыс различного возраста при нанесении дырчатого дефекта большеберцовой кости. Український морфологічний альманах. 2010; 8 (1): 54-8. [Luzin V.I., Prochan V.N. Ultrastructure of the humerus mineral in white rats of different ages after perforated tibial defect. Ukrainian morphological almanac. 2010; 8(1):54-8. (In Russ.)]

7. Лузин В.И., Смоленчук С.М. Особенности роста костей скелета белых крыс, подвергшихся воздействию экстремальной хронической гипертермии в сочетании с физической нагрузкой и возможным корректором инозином. Український морфологічний альманах. 2008; 6(3): 52-6. [Luzin V.I., Smolenchuk S.M. Peculiarities of skeletal growth in white rats exposed to extreme chronic hyperthermia in combination with physical activity and a possible corrector, inosine. Ukrainian morphological almanac. 2008; 6(3): 52-6. (In Russ.)]

8. Лузин В.И. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В.И. Лузин, Д.В.Ивченко, А.А. Панкратьєв [и др.] // Український медичний альманах. – 2005. – №2, додаток. – С.162.

9. Новиков Ю.В. Применение спектрографии для определения минерального состава костной ткани при гигиенических исследованиях / Ю.В. Новиков, А.В. Аксюк, А.М. Ленточников // Гигиена и санитария. – 1969. – № 6. – С. 72-76

10. Павленко А.В., Чайковская И.В., Лузин В.И. Особенности процессов репаративной регенерации в альвеолярных отростках нижней челюсти при пластике дефектов различными материалами. Український морфологічний альманах. 2009; 7 (3): 93-7. [Pavlenko A.V., Chaikovskaya I.V., Luzin V.I. Features of the processes of reparative regeneration in the alveolar processes of the lower jaw during the plastics of defects with various materials. Ukrainian morphological almanakh. 2009; 7(3):93-7. (In Russ.)]

11. Торба А.В., Лузин В.И., Луговсков Д.А., Клименко А.К., Ботнарь Н.В. Некоторые биохимические показатели крови у крыс различного возраста после нанесения дефекта большеберцовых костей на фоне стрептозотоцинового диабета. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2021; 19

(2): 58-65. [Torba A.V., Luzin V.I., Lugovskov D.A., Klimenko A.K., Botnar N.V. Some biochemical parameters of blood in rats of different ages after a defect in the tibia in the presence of streptozotocin diabetes. Morphological almanac named after V.G. Koveshnikov. 2021; 19(2):58-65. (In Russ.)]

12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientifi c purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.

13. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC. Bone, sweet bone-osteoporotic fractures in diabetes mellitus. Nat. Rev. Endocrinol. – 2012. – Vol. 8(5). – P. 297-305.

14. Puspitasari M, Purnamasari D, Setyohadi B, Isbagio H. Bone Metabolism and Fracture Risk in Diabetes Mellitus. J ASEAN Fed Endocr. Soc. – 2017. – Vol. 32(2). – P. 90–99.

Резюме

Мосягина Н.А., Савенко Л.Д. *Химический состав регенерата большеберцовой кости при имплантации гидроксиапатитного материала ок-015 у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа.*

Цель: изучить химический состав регенерата большеберцовой кости у крыс при повторном переломе и имплантации в нее гидроксиапатитного материала ОК-015 на фоне сахарного диабета 2 типа. Эксперимент был проведен на 96 самках беспородных крыс с исходной массой тела 155-160 г. Все животные были распределены на две группы: животные с избыточной массой тела и гипергликемией, вызванными адипогенной диетой, и животные, употреблявшие стандартный пищевой рацион. Основу экспериментальных групп составили животные из этих двух групп: группа 1 – интактные животные, группа 2 – животные без сахарного диабета, с нанесенным дефектом в бедренной кости, диаметром 2 мм на границе дистального метафиза и диафиза. По истечению 60 суток животным наносился дефект в проксимальном отделе большеберцовой кости. Группы 3 и 4 – животные с СД2, которым проводились манипуляции, идентичные группе 2; в группе 4 – проводилось замещение костного дефекта материалом ОК-015. Сроки наблюдения составляли 7, 15, 30 и 60 суток. По истечению соответствующего срока животных выводили из эксперимента и выделяли большеберцовые кости. Участок кости, содержащий дефект, озолялся при температуре 500°С; содержание магния и кальция в золе определялось при помощи атомно-абсорбционного фотометра, а содержание фосфора – фотоколориметрическим методом. Результаты исследования..У животных с дефектом без диабета отмечается нарушение баланса основных фракций костной ткани, а также нарушение её минерального состава, а на поздних сроках эксперимента наблюдается сглаживание негативного влияния условий эксперимента. У животных с диабетом и дефектом отмечаются более тяжелые выраженные нарушения без признаков сглаживания, а у животных с диабетом при имплантации гидроксиапатитного материала ОК-015 отмечается оптимизация процессов репаративной регенерации. Выводы. При нанесении дефекта большеберцовой кости животным без диабета содержание кальция и фосфора снижается, а содержание магния увеличивается, однако, отсутствие достоверных отличий от интактных животных на 60 сутки свидетельствует о сглаживании последствий перелома. У животных с диабетом при нанесении дефекта наблюдалось накопление минерального компонента, однако содержание кальция было снижено во все сроки эксперимента, а содержание магния и фосфора – повышено, что говорит об отсутствии сглажи-

вания, и, следовательно, о более тяжелых и выраженных нарушениях процессов регенерации по сравнению с животными без диабета. При имплантации гидроксиапатитного материала ОК-015 в дефект животным с диабетом отмечалась стабилизация минерального состава регенерата, выражавшаяся в увеличении содержания кальция и снижении содержания магния.

Ключевые слова: крысы, костный дефект, сахарный диабет, большеберцовая кость, химический состав.

Summary

Mosyagina N.A., Savenko L.D. *Chemical content of bone regenerate after implantation of hydroxyapatite material into the tibia in diabetic rats after repeated fracture.*

Aim of the study: was to investigate the chemical composition of the tibial regenerate in rats with repeated fracture and implantation of hydroxyapatite material OK-015 into it against the background of type 2 diabetes mellitus. The experiment was conducted on 96 female mongrel rats with an initial body weight of 155-160 g. All animals were divided into two groups: animals with overweight and hyperglycemia, caused by adipogenic diet, and animals that consumed a standard diet. The adipogenic diet model consisted of the addition of sucrose (30% of the total caloric content) and melted pork fat (40% of the daily caloric content) to the diet. The adipogenic diet lasted 60 days before the start of the experiment and continued throughout the entire period. The experimental groups were based on animals from these two groups: group 1 – intact animals, group 2 – animals without diabetes mellitus, with a defect in the femur, with a diameter of 2 mm at the border of the distal metaphysis and diaphysis. After 60 days, a defect was inflicted on the animals in the proximal tibia. Groups 3 and 4 – animals with DM2, which underwent manipulations identical to group 2; in group 4, the bone defect was replaced with OK-015 material. The periods of observation were 7, 15, 30 and 60 days. At the end of the corresponding period, the animals were removed from the experiment and the tibia bones were isolated. The bone area containing the defect was ozolated at a temperature of 500°C; the magnesium and calcium content in the ash was determined using an atomic absorption photometer, and the phosphorus content was determined by photocolorimetric method. The results of the study. In intact animals, the composition of the main bone fractions, as well as the mineral composition, are stable. In animals with a defect without diabetes, there is a violation of the balance of the main fractions of bone tissue, as well as a violation of its mineral composition, and at the later stages of the experiment, there is a smoothing of the negative influence of the experimental conditions. In animals with diabetes and defecation, more severe pronounced disorders are noted without signs of smoothing, and in animals with diabetes, during implantation of hydroxyapatite material OK-015, there is an optimization of reparative regeneration processes. Conclusions. When applying a tibial defect to animals without diabetes, the content of calcium and phosphorus decreases, and the content of magnesium increases, however, the absence of significant differences from intact animals on the 60th day indicates a smoothing of the consequences of the fracture. In animals with diabetes, accumulation of the mineral component was observed during the application of the defect, however, the calcium content was reduced during all periods of the experiment, and the magnesium and phosphorus content was increased, which indicates the absence of smoothing, and, consequently, more severe and pronounced violations of the regeneration processes compared to animals without diabetes. When the hydroxyapatite material OK-015 was implanted into the defect in animals with diabetes, the stabilization of the mineral composition of the regenerate was noted, expressed in an increase in the calcium content and a decrease in the magnesium content.

Key words: rats, bone defect, diabetes, tibia, chemical composition.

УДК: 611.718.5-001:612.119:616-092.9

ТЕМПЫ РОСТА КОСТЕЙ СКЕЛЕТА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫЕ КОСТИ ГИДРОКСИЛАПАТИТНОГО МАТЕРИАЛА ОК-015 И ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА

Н.А. Пащенко, С.Н. Федченко

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Введение

Системные реакции организма на нейро-эндокринном уровне в ответ на повреждение одной из костей скелета достаточно полно изучены [5, 11, 12]. В целом ряде исследований описаны негативные изменения роста, строения и формообразования как непосредственно поврежденной кости, так и дистантно удаленных костей скелета, как при нанесении дефекта в одной из костей, так и при имплантации в него различных костно-пластических материалов [1, 14]. Предложен и целый ряд методов профилактики и коррекции данных изменений путем модификации химического состава имплантата [1, 9]. Одним из таких методов является введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [3]. Однако, информация о морфогенезе скелета после имплантации в дефект большеберцовых костей и внутривенном введении МСК в различные фазы формирования костно-керамического регенерата в доступной литературе отсутствует.

Цель исследования: установить изменения процессов роста исследуемых костей (плечевой, тазовой костей, а также XII грудного позвонка) у белых крыс после имплантации в большеберцовые кости биогенного гидроксилапатитного материала ОК-015 и внутривенном введении МСК в различные фазы формирования костно-керамического регенерата.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на 192 половозрелых самцах белых крыс с начальной массой от 190-225 грамм. Все манипуляции

над экспериментальными животными проводились в соответствии с правилами установленными «Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Группу К составили контрольные животные, группу Д - крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей [7], группу ОК – животные, которым в дефект большеберцовых костей имплантировали костно-пластический материал ОК-015, МСК3 - животные, которым на 3-и сутки после имплантации материала ОК-015 в хвостовое венозное сплетение вводили по 5 миллионов МСК, в группах МСК10, МСК15, МСК24 и МСК45 крысам после имплантации в большеберцовые кости материала ОК-015 внутривенно вводили по 5 миллионов МСК на 10, 15, 24 и 45 сутки после операции. Клетки костного мозга вымывали из полостей большеберцовых и и бедренных костей белых крыс-самцов, после их декапитации под эфирным наркозом, с помощью питательной среды Игла-МЕМ («Биолот», Россия). Культивирование клеток проводили во флаконах площадью 25 см^2 («CORNING», США) в среде Игла МЕМ, обогащенной L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой, с добавлением двух антибиотиков в течение 14 суток при температуре 37° в атмосфере 5% CO_2 в условиях CO_2 –инкубатора HF15UV («Heal Force», Китай), со сменой ½ среды каждые 5 суток. Жизнеспособность полученных клеток (96%) оценивали тестом с трипановым синим. В течение всего срока культивирования проводили фенотипирование выращиваемой культуры клеток непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител CD44, CD54, CD90 меченных FITC («Sigma», США), CD73 (SH3/4) и CD105 (SH2), меченных фикоэритрином («BD Biosciences», США), а также оценивали пролиферативную активность клеток определением экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток Ki67 [2].

Сроки эксперимента составили 7, 15, 30, 60 и 90 суток после операции, по окончании которых проводили эвтаназию путем декапитации под эфирным наркозом, выделяли плечевые и тазовые кости, а также XII грудной позвонок и измеряли их штангенциркулем ШЦ-0,1 с точностью до 0,1 мм [8].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ.

Использовали t-критерий Стьюдента; статистически значимыми различия считали при $p<0,05$ [6].

Полученные результаты и их обсуждение

В ходе эксперимента у животных группы К наблюдался непрерывный рост всех исследуемых костей в продольном и поперечном направлениях. С 7 по 90 сутки максимальная длинна плечевой кости увеличивалась с 24,08±0,25 мм до 26,07±0,34 мм, тазовой кости с 38,50±0,43 мм до 41,16±0,38 мм, а высота тела XII грудного позвонка – с 3,86±0,04 мм до 4,26±0,03 мм. При этом максимальная ширина тазовой кости увеличилась с 14,76±0,20 мм до 15,20±0,19 мм, ширина проксимального и дистального эпифизов плечевой кости с 4,98±0,12 мм до 5,25±0,10 мм и с 5,93±0,11 мм до 6,28±0,09 мм, а ширина середины ее диафиза – с 2,10±0,04 мм до 2,33±0,03 мм, а каудальная ширина тела XII грудного позвонка – с 3,71±0,06 мм до 3,86±0,04 мм. С 7 по 90 сутки наблюдения толщина тазовой кости возрастала с 4,08±0,09 мм до 4,43±0,04 мм, переднезадний размер середины диафиза плечевой кости с 1,83±0,03 мм до 1,98±0,04 мм, а каудальная толщина тела XII грудного позвонка с 1,95±0,04 мм до 2,10±0,03 мм.

В Д-группе наблюдалось замедление темпов продольного и аппозиционного роста костей, избранных для исследования. Так, максимальная длина плечевой кости и высота тела XII грудного позвонка была меньше показателей К-группы с 7 по 90 сутки на 3,46%, 4,23%, 4,44%, 4,04%, 4,28%, и на 5,61%, 6,78%, 7,44%, 6,86%, 3,52%, а тазовой кости с 15 по 90 сутки наблюдения на 3,36%, 4,21%, 6,89% и 5,92% соответственно (все приведенные здесь и далее по тексту цифровые отличия являются статистически значимыми, $p<0,05$).

В свою очередь, ширина проксимального и дистального эпифизов плечевой кости была меньше К-группы на 30 сутки на 5,81% и 6,08%, ширина середины ее диафиза на 30 и 90 сутки на 4,58% и 5,71%, а толщина диафиза на 15 и 60 сутки - на 6,25% и 6,90% соответственно. Также, наблюдалось уменьшение толщины тела XII грудного позвонка с 30 по 90 сутки наблюдения на 5,83%, 6,62%, 7,15% и максимальной толщины тазовой кости на 5,63%, 5,45% и 5,64%.

Таким образом, в Д-группе наблюдается замедление темпов роста исследуемых костей, наиболее выраженное к 30-60 суткам после операции с дальнейшим восстановлением.

Сопоставление показателей остеометрии у животных ОК-группы с данными Д-группы выявило двухфазную динамику из-

менения исследуемых показателей. Во временном интервале до 15 суток после операции регистрировалось усугубление торможения ростовых процессов в костях, избранных для исследования. При этом максимальная длина плечевой кости к 7 суткам отставала от значений Д-группы на 4,09%, а максимальная толщина тазовой кости и каудальная ширина тела грудного позвонка к 15 суткам – на 5,08% и 3,67%. Позже восстановление темпов роста костей, избранных для исследования, происходило быстрее, и к 60 и 90 суткам максимальная длина плечевой и тазовой кости, а также высота тела двенадцатого грудного позвонка превосходили значения сравнения на 3,93% и 5,14%, на 3,50% и 3,61%, и на 5,63% и 3,24%. К 90 суткам после имплантации ширина дистального эпифиза плечевой кости и максимальная толщина тазовой кости также превосходили значения Д-группы на 5,00% и 4,78%.

Таким образом, у животных ОК-группы в сравнении с Д-группой до 15 суток после операции регистрировалось усугубление торможения ростовых процессов в исследуемых костях. С 30 суток после операции восстановление темпов роста происходит быстрее.

При введении в хвостовую вену мезенхимальных стволовых клеток через 3 суток после имплантации материала ОК-015 в большеберцовые кости (1 стадия формирования регенерата, воспаление, МСК3-группа) было установлено, что отличия показателей остеометрии от значений ОК-группы регистрировались к 15 и 30 суткам после операции. При этом ширина диафиза плечевых костей к 7 и 15 суткам превышала значения ОК-группы на 6,03% и 6,50%, максимальная длина, ширина проксимального и дистального эпифизов к 7 суткам – на 5,03%, 4,12% и 6,31%, а переднезадний размер середины диафиза к 15 суткам – на 6,67%. Помимо этого каудальная ширина тела грудного позвонка превышала значения ОК-группы к 7 суткам на 3,81%, а максимальная длина тазовой кости к 15 суткам – на 2,59%. В МСК10-группе отличия показателей остеометрии от значений ОК-группы регистрировались в диапазоне с 15 по 90 сутки после операции.

К 15 суткам после операции максимальная длина плечевой кости превышала значения ОК-группы на 5,85%, а ширина дистального эпифиза, толщина и переднезадний размер середины диафиза к 15 и 30 суткам – на 4,80% и 4,00%, на 6,90% и 5,69% и на 6,93% и 6,67%. Также, высота тела грудного позвонка к 15 и 30 суткам превышала значения ОК-группы на 5,14% и 4,29%, каудальная ширина тела по-

звонка к 15 и 60 суткам – на 4,29% и 3,56%, а максимальная длина тазовой кости к 60 и 90 суткам – на 3,25% и 3,22%.

В МСК15-группе статистически значимые отличия показателей остеометрии от значений ОК-группы регистрировались лишь к 30 суткам после операции: ширина и переднезадний размер середины диафиза плечевой кости превышали значения сравнения на 7,32% и 6,67%. При этом в МСК24- и в МСК45-группах статистически значимые отличия показателей остеометрии от значений ОК-группы не регистрировались.

Таким образом, генерализованное введение МСК на 3 и 10 сутки после операции в сравнении с ОК-группой сопровождается оптимизацией восстановления темпов роста исследуемых костей. Наиболее предпочтительным является введение МСК на 10 сутки после операции. Введение МСК в более поздние сроки (15, 24 и 45 сутки после операции) значительно менее эффективно с позиций восстановления темпов роста исследуемых костей.

Полученные результаты, предположительно, можно объяснить следующим образом. МСК являются важнейшим источником факторов роста, а также цитокинов, выработка которых возрастает при повреждении органов и тканей и которые принимают участие в регуляции регенерации [10]. Также взаимодействие МСК с эндотелиальными клетками, лимфоцитами и аксонами нейронов позволяет интегрировать нейрогуморальные сигналы, которые регулируют физиологическую и репаративную регенерацию тканей [13, 15].

Тогда, внутривенное введение МСК в первую очередь, вероятно, оптимизирует течение процессов репаративной регенерации и перестройки костно-керамического регенерата в большеберцовых костях, а следовательно, в ранние сроки после операции усиливает резорбтивные процессы в скелете. Позже комплекс факторов роста, продуцируемых МСК, восстанавливает костеобразовательную активность реактивных отделов костей, дистантно удаленных от места повреждения. Это, в свою очередь, приводит к восстановлению процессов роста и формообразования исследуемых дистантно удаленных костей.

Более высокая эффективность введения МСК на 10 и 15 сутки после операции, вероятно, объясняется тем, что на стадиях формирования клеточной бластемы и реорганизации тканевых структур возможность оптимизирующего влияния на процессы репаративной регенерации выше, нежели при введении на 24 и 45 сутки, что соответствует стадиям ремоделирования и исхода [4].

Выводы

1. Нанесение сквозного дефекта в большеберцовых костях сопровождается замедлением темпов роста исследуемых костей в период с 7 по 90 сутки после операции с пиком отклонений к 30-60 суткам после операции.

2. Имплантация в большеберцовые кости биогенного гидроксилапатита ОК-015 в сравнении с группой без имплантации сопровождается двухфазной динамикой темпов роста исследуемых костей. К 7 и 15 суткам после операции регистрируется манифестация угнетения темпов роста исследуемых костей; с 30 суток восстановление процессов роста происходит быстрее.

3. Введение МСК в хвостовую вену в различные сроки после имплантации в большеберцовые кости материала ОК-015 в сравнении с группой без применения МСК сопровождается более быстрым восстановлением темпов роста исследуемых костей. Эффективность применения МСК зависит от сроков их введения. Наиболее эффективным с позиций восстановления темпов роста исследуемых костей является введение МСК на 10-е и 15-сутки после костно-пластической манипуляции. Введение МСК в более поздние сроки не является эффективным.

Литература

1. *Астраханцев Д.А., Лузин В.И. Оценка влияния концентрации марганца в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей ультраструктуры биоминералов нижней челюсти и нижнего резца. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019;17(4):91-4. Astrakhantsev DA, Luzin VI. Assessment of the effect of the concentration of manganese in the material OK-015 implanted in the tibia on the change in the ultrastructure of the biomineral materials of the lower jaw and lower incisor. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2019;17(4):91-4. (In Russ.)]*

2. *Демьяненко Е.В., Соловьева И.В., Бибик В.В., Василенко Д.А., Головченко В.В., Исмаилова К.Р., Оберемок С.Е., Панкратьев А.А., Пащенко Н.А., Пилавов А.М., Провизион Ю.А., Серкина А.Н., Труфанов С.Ю., Труфанова М.С., Фролов И.Р., Шевчук Я.В. Характеристика культуры мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения, ее идентификация, оценка жизнеспособности и пролиферативной активности. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2021;3:57-61. [Demyanenko EV, Solovieva IV, Bibik VV, Vasilenko DA, Golovchenko VV, Ismailova KR, Oberemok SE, Pankratiev AA, Pashchenko NA, Pilavov AM, Provision YuA, Serkina AN, Trufanov SYu, Trufanova MS, Frolov IR, Shevchuk YaV. Characterization of the culture*

of mesenchymal stem cells of bone marrow origin, its identification, assessment of viability and proliferative activity. V.G. Koveshnikov Morphological almanac. 2021;3:57-61. (In Russ.)]

3. 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.)]

4. 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.)]

5. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 69(9-10):102-9. [Kubasov RV. Hormonal changes in response to extreme environmental factors. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 69(9-10):102-9. (In Russ.)]

6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320 с. [Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. 320 p. (In Russ.)]

7. Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А., Скоробогатов А.Н., Лубенец А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. Український медичний альманах. 2005;2(додаток):162. [Luzin VI, Ivchenko DV, Pankratyev AA, Skorobogatov AN, Lubenets AA. Technique for modeling a bone defect in laboratory animals. Ukrainian Medical Almanac. 2005;2(Supplement):162. (In Russ.)]

8. Лузин В.И., Шутов Е.Ю., Скоробогатов А.Н. Динамика темпов роста костей у белых крыс после ингаляционной затравки толуолом и возможные пути ее коррекции. Український морфологічний 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.)]

9. Мериуц О.В., Лузин В.И. Оценка влияния концентрации селена в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей гистологического строения формирующегося регенера-

та. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019; 17(2):11-5. [Meriuts OV, Luzin VI. Assessing the impact of the concentration of selenium in the material of the OC-015 implanted in the tibia, to change the parameters of the histological structure of the forming regenerate. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2019; 17(2):11-5. (In Russ.)]

10. Нейматзаде Т.А. Роль мезенхимальных стволовых клеток в стимуляции процессов клеточной регенерации тканей. Хирургия. Восточная Европа. 2017;6(3):348–56. [Neymatzade TA. The role of mesenchymal stem cells in stimulating the processes of cellular tissue regeneration. Surgery. Eastern Europe. 2017;6(3):348–56. (In Russ.)]

11. Юнусов И.А., Давыдов В.В., Зарубина И.В. Нейроэндокринные реакции на тяжелую механическую травму. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010;8(1): 79-80. [Yunusov IA, Davydov VV, Zarubina IV. Neuroendocrine responses to severe mechanical trauma. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2010;8(1): 79-80. (In Russ.)]

12. 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

13. Knight MN, Hankenson KD. Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration. Advances In Wound Care. 2013;2(6):306-16.

14. 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

15. Zigdon-Giladi H, Rudich U, Geller GM, Evron A. Recent advances in bone regeneration using adult stem cells. World J Stem Cells. 2015;7(3):630–40.

Резюме

Пащенко Н.А., Федченко С.Н. *Темпы роста костей скелета после имплантации в большеберцовые кости гидроксилапатитного материала ОК-015 и внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костного регенерата.*

В эксперименте на 192 половозрелых самцах белых крыс с начальной массой от 190-225 г установили, что нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождается замедлением темпов роста исследуемых костей в период с 7 по 90 сутки после операции с пиком отклонений к 30-60 суткам после операции. Имплантация в большеберцовые кости биогенного гидроксилапатита ОК-015 в сравнении с группой без имплантации сопровождается двухфазной динамикой темпов роста исследуемых костей. К 7 и 15 суткам после операции регистрируется манифестация угнетения темпов роста исследуемых костей; с 30 суток восстановление процессов роста происходит быстрее. Введение МСК в хвостовую вену в различные сроки после имплантации в большеберцовые

кости материала ОК-015 в сравнении с группой без применения МСК сопровождается более быстрым восстановлением темпов роста исследуемых костей. Эффективность применения МСК зависит от сроков их введения. Наиболее эффективным с позиций восстановления темпов роста исследуемых костей является введение МСК на 10-е и 15-сутки после костно-пластической манипуляции. Введение МСК в более поздние сроки не является эффективным.

Ключевые слова: крысы, костный дефект, костно-пластический материал, аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, кости скелета, рост.

Summary

Pashchenko N.A., Fedchenko S.N. *Skeletal bone growth rates after implantation of the OC-015 hydroxyapatite material into the tibia and intravenous administration of allogeneic mesenchymal stem cells at different stages of bone regenerate formation.*

In an experiment on 192 mature male white rats with an initial weight of 190-225 gramms, was found that the infliction of a defect at the tibia is accompanied by a slowdown in the growth rate of the studied bones in the period from 7th to 90th days after surgery with a peak of deviations by 30-60 days after surgery. tions. Implantation of biogenic hydroxyapatite OC-015 into the tibia in comparison with the group without implantation is accompanied by a two-phase dynamics of the growth rates of the studied bones. By the 7th and 15th days after surgery, a manifestation of inhibition of the growth rates of the studied bones is recorded; from 30 days, the restoration of growth processes occurs faster. The introduction of allogeneic mesenchymal stem cells into the tail vein at different times after implantation of the OC-015 material into the tibia compared with the group without the use of allogeneic mesenchymal stem cells is accompanied by a faster recovery of the growth rates of the studied bones. The effectiveness of the use of allogeneic mesenchymal stem cells depends on the timing of their introduction. The most effective from the standpoint of restoring the growth rate of the studied bones is the introduction of allogeneic mesenchymal stem cells on the 10th and 15th days after osteoplastic manipulation. The introduction of allogeneic mesenchymal stem cells at a later date is not effective.

Key words: rats, bone defect, bone-plastic material, allogeneic mesenchymal stem cells, skeletal bones, growth.

УДК 612.119:616-092.9

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТРОЕНИЯ АДЕНОГИПОФИЗА КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ И ИМПЛАНТАЦИИ В НЕГО БИОГЕННОГО ГИДРОКСИЛАПАТИТА

И.В. Соловьева
ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Введение

Дефекты костей, вызванные травмами, опухолями, врожденными аномалиями, остеоартритом и др., значительно снижают качество жизни пациентов [11]. Хотя ауто-, алло- и ксеногенные трансплантаты костной ткани продолжают достаточно широко использоваться для восстановления кости, сохраняются проблемы связанные с отсутствием необходимого объема кости, переносом инфекции и/или индукцией иммунного отторжения [13]. Чтобы избежать данных осложнений в костно-пластической хирургии широко используются материалы на основе гидроксилапатита, которые обладают остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, подвержены биологической резорбции, замещаются костной тканью и и имеют высокую биосовместимость [15].

Костно-пластические операции по поводу замещения костных дефектов сопровождаются очень сложными гормональными, метаболическими и иммунологическими изменениями в организме [10, 12, 14]. Изменения иммунного ответа и метаболический ответ организма после переломов костей и костно-пластических вмешательств достаточно подробно описаны в доступной литературе [9], но изменения гормонального фона в этих условиях описаны только на самых ранних этапах после травмы скелета [4]. Если в доступной литературе имеются единичные сведения об изменениях морфогенеза щитовидных и надпочечных желез после пластики костных дефектов, то характеристика морфогенеза аденогипофиза в данных условиях не описана вообще [5, 6].

Цель данного исследования – установить изменения строения аденогипофиза крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей и имплантации в него биогенного гидроксилапатита.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено на 105 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 190–225 г, распределенных на 3 группы: 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 ОК-группе животным в область повреждения кости имплантировали гидроксилапатитный материал ОК-015 биогенного происхождения (производитель ООО "ТЕРЕН", патент Украины № 23250, приоритет от 22.07.97 г.).

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» («Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 9604», авторы; В.В, Овчаренко, В.В. Маврич, 2004) [3].

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

Полученные результаты и их обсуждение

В К-группе популяция ацидофильных эндокриноцитов состояла из соматотропоцитов, секретирующих гормон роста, и маммотропоцитов, секретирующих пролактин. Соматотропоциты имели округлую форму с ядром расположенным центрально. Маммотропоциты напоминали соматотропоциты, но имели большине размеры и ядро, расположенное эксцентрично. При используемой нами окраске гематоксилин-эозином дифференцировать их невозможно.

Базофильные эндокриноциты были представлены тремя разновидностями клеток. Тиреотропоциты отличались полигональ-

ной формой и центрально расположенным овальным ядром, а в цитоплазме визуализировались секреторные гранулы сферической формы, расположенные вблизи клеточной мембраны. Гонадотропоциты имели круглую форму и такое же ядро, смещенное относительно центра. Третья разновидность базофильных клеток - кортикотропоциты характеризовались 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±0,61 мкм^2 до50,03±0,62 мкм^2, а площади их ядер – с 16,73±0,14 мкм^2 до 16,97±0,21 мкм^2. При этом ядерно-цитоплазматическое отношение для ацидофильных эндокриноцитов колебалось от 0,520±0,013 до 0,521±0,012. Площади кортикотропных и гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза у животных К-группы в ходе наблюдения также незначительно увеличивались – с 51,58±0,25 мкм^2 до 52,16±0,63 мкм^2 и с 52,59±0,63 мкм^2 до 53,15±0,64 мкм^2. Увеличивались и площади их ядер – с 19,08±0,13 мкм^2 до 19,69±0,28 мкм^2 и с 20,06±0,24 мкм^2 до 21,08±0,27 мкм^2 соответственно. В результате ядерно-цитоплазматическое отношение для кортикотропных эндокриноцитов К-группы возрастало с 0,589±0,008 до 0,621±0,020, а для гонадотропных эндокриноцитов – с 0,627±0,017 до 0,667±0,017.

Для тиреотропных эндокриноцитов площадь клеток за период наблюдения уменьшилась с 118,81±0,42 мкм^2 до 118,12±1,43 мкм^2, а площадь ядер – с 39,64±0,19 мкм^2 до 39,10±0,50 мкм^2. В результате ядерно-цитоплазматическое отношение для тиротропных эндокриноцитов контрольных животных было неизменным и колебалось в пределах с 0,502±0,005 до 0,505±0,016.

Наконец, для хромофобных эндокриноцитов площадь клеток в ходе наблюдения уменьшилась с 34,37±0,40 мкм^2 до 33,33±0,35 мкм^2, а площадь ядер увеличилась с 19,09±0,22 мкм^2 до 19,81±0,20 мкм^2. В результате ядерно-цитоплазматическое отношение для хромофобных эндокриноцитов контрольных животных увеличилось с 1,306±0,053 до 1,502±0,045.

Полученные нами данные цитоморфометрии аденогипофиза у контрольных животных в целом соответствуют результатам морфометрического исследования аденогипофиза в возрастном аспекте [1].

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 [8].

У животных Д-группы наиболее значимо изменялись характеристики тиреотропных и кортикотропных эндокриноцитов. Площадь тиреотропных эндокриноцитов превышала показатели К-группы к 7 и 15 суткам после операции на 3,60% и 4,96%, а площадь их 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% (Рисунок 1).

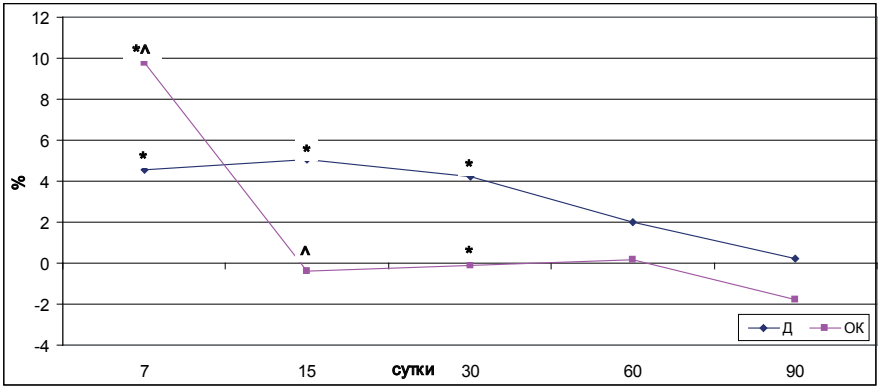

Рисунок 1. Динамика ядерно-цитоплазматического отношения в тиреотропоцитах в зависимости от вида воздействия, в % по отношению к К-группе.

Примечание: * - здесь и далее обозначает статистически значимое отличие от значений К-группы ($p<0,05$); ^ - здесь и далее обозначает статистически значимое отличие от значений Д-группы ($p<0,05$).

В то же время площадь кортикотропных эндокриноцитов и их ядер к 7 суткам после повреждения большеберцовых костей 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% (Рисунок 2).

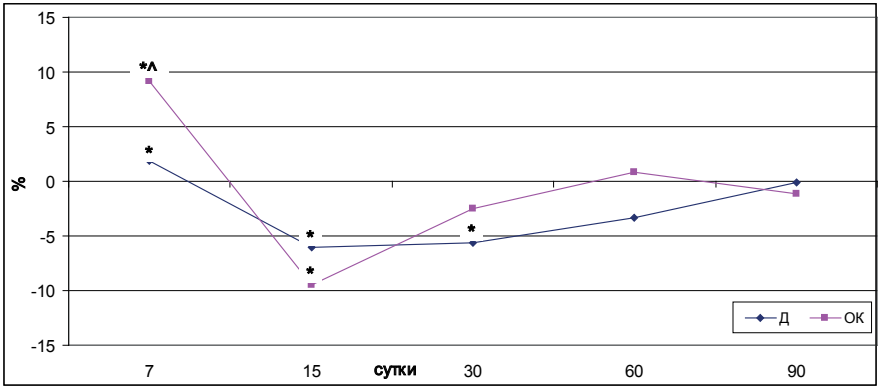

Рисунок 2. Динамика ядерно-цитоплазматического отношения в кортикотропоцитах в зависимости от вида воздействия, в % по отношению к К-группе.

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.

При заполнение дефекта большеберцовых костей костнопластическим материалом ОК-015 (ОК-группа) площадь ядер ацидофильных эндокриноцитов к 7 и 15 суткам после хирургического повреждения была больше значений Д-группы на 4,47% и 4,45%, а ядерно-цитоплазматическое отношение через 15 суток – на 5,10%. К 60 суткам после операции площадь ядер ацидофильных эндокриноцитов была меньше значений Д-группы на 3,61%. Для

тиротропных эндокриноцитов к 7 суткам после операции площадь клеток, их ядер и ядерно-цитоплазматическое отношение превышали показатели Д-группы на 2,57%, 5,84% и 5,02%. Позднее, площадь ядер тиротропных эндокриноцитов аденогипофиза с 15 по 60 сутки после операции была меньше значений Д-группы на 6,47%, 4,67% и 3,60%, ядерно-цитоплазматическое отношение к 15 и 30 суткам – на 5,22% и 4,10%, а площадь клеток к 15 суткам – на 4,10%.

Для кортикотропных эндокриноцитов ядерно-цитоплазматическое отношение возрастало в сравнении с Д-группой к 7 суткам после операции на 7,23%. Площадь ядер кортикотропных эндокриноцитов к 7 суткам после операции также превышала значения Д-группы на 5,93%, к 15 суткам – отставала от них на 4,77%, а к 30 и 60 суткам вновь превышал их на 4,51% и 3,97%. Морфометрическое исследование гонадотропных и хромофобных эндокриноцитов аденогипофиза у животных ОК-группы не выявили статистически значимых отличий от показателей Д-группы животных.

Таким образом, имплантация в дефект большеберцовых костей гидроксилапатитного материала ОК-015 в сравнении с Д-группой сопровождается усилением морфо-функциональной активности ацидофильных эндокриноцитов к 7 и 15 суткам после операции, и усилением морфо-функциональной активности тиротропных и кортикотропных эндокриноцитов к 7 суткам после операции. После этого наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей. Полученные морфологические результаты соответствуют изменения функционального состояния аденогипофиза как при повреждении большеберцовых костей, так и при костнопластических операциях [8] и взаимосвязаны с изменениями химического состава регенерата [2].

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. Имплантация в дефект большеберцовых костей гидроксилапатитного материала ОК-015 в сравнении с Д-группой сопровождается усилением морфо-функциональной активности ацидофильных эндокриноцитов к 7 и 15 суткам после операции, и усилением морфо-функциональной активности тиротропных и кортикотропных эндокриноцитов к 7 суткам после операции. После этого наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей.

Литература

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. *Лузин В.И., Панкратьев А.А., Ивченко А.В., Головченко В.В., Бибик В.В., Соловьева И.В., Демьяненко Е.В. Химический состав большеберцовых костей после внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костного и костно-керамического регенерата. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2021;2: 66-73. [Luzin VI, Pankratiev AA, Ivchenko AV, Golovchenko VV, Bibik VV, Solovieva IV, Demyanenko EV. The chemical composition of the tibia after intravenous injection of mesenchymal stem cells at different stages of bone and bone-ceramic regenerate formation. V.G. Koveshnikov Morphological almanac. 2021;2:66-73. (In Russ.)]*
3. *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.)]*
4. *Свешников 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.)]*
5. *Соловьева И.В. Динамика соотношения размеров фолликулов щитовидной железы у крыс после внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2022;2:83-9. [Solovieva IV. Dynamics of the size ratio of thyroid follicles in rats after intravenous injection of allogeneic mesenchymal stem cells at different stages of tibial regenerate formation. V.G. Koveshnikov Morphological almanac. 2022;2:83-9. (In Russ.)]*

6. *Соловьева И.В., Лузин В.И., Оберемок С.Е. Макро-микроскопическая анатомия надпочечных желез у половозрелых белых крыс после имплантации в дефект большеберцовых костей костнопластического материала ОК-015. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2020;4: 73-7. [Solovieva IV, Luzin VI, Oberemok SE. Macro-microscopic anatomy of the adrenal glands in mature albino rats after implantation of the OK-015 osteoplastic material into the defect of the tibia. V.G. Koveshnikov Morphological almanac. 2020;4:73-7. (In Russ.)]*

7. *Соловьева И.В., Панкратьев А.А., Демьяненко Е.В., Бибик В.В., Пащенко Н.А., Оберемок С.Е., Фролов И.Р. Функциональное состояние аденогипофиза, щитовидных и надпочечных желез после введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2022; 1 (169): 93-102. [Solovieva IV, Pankratiev AA, Demyanenko EV, Bibik VV, Pashchenko NA, Oberemok SE, Frolov IR. The functional state of the adenohypophysis, thyroid and adrenal glands after the introduction of mesenchymal stem cells at different stages of the formation of bone-ceramic regenerate. Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology. 2022; 1 (169): 93-102. (In Russ.)]*

8. *Хвостова С.А., Свешников 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.)]*

9. *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*

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. *Iaquinta 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. *Mebarki M, Coquelin L, Layrolle P, Battaglia S, Tossou M, Hernigou P, et al. Enhanced human bone marrow mesenchymal stromal cell adhesion on scaffolds promotes cell survival and bone formation. Acta Biomater. 2017; 59 (2017): 94-107. doi: 10.1016/j.actbio.2017.06.018*

14. *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*

15. *Shekhawat D, Singh A, Banerjee MK, Singh T, Patnaik A. Bioceramic composites for orthopaedic applications: a comprehensive review of mechanical, biological, and microstructural properties. Ceram. Int. 2021; 47 (2021): 3013-30. doi: 10.1016/j.ceramint.2020.09.214*

Резюме

Соловьева И.В. *Сравнительные показатели строения аденогипофиза крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей и имплантации в него биогенного гидроксилапатита.*

В эксперименте на 105 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. Имплантация в дефект большеберцовых костей гидроксилапатитного материала ОК-015 сопровождается усилением морфо-функциональной активности ацидофильных эндокриноцитов к 7 и 15 суткам после операции, и усилением морфо-функциональной активности тиреотропных и кортикотропных эндокриноцитов к 7 суткам после операции. После этого наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей.

Ключевые слова: аденогипофиз, гистоморфометрия, костный дефект, гидроксилапатит, пластика.

Summary

Soloviova I.V. *Comparative indicators of the structure of the adenohypophysis in rats after the tibial defect and implantation of biogenic hydroxyapatite into it/*

In an experiment on 105 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 7th to 30th days after surgery. Changes in the morpho-functional activity of corticotropic and acidophilic endocrinocytes are biphasic: by 7th and 15^{h} days after surgery for acidophilic cells and by 7th days for corticotropic endocrinocytes, it increased, and by 30th days and 60th after surgery for acidophilic endocrinocytes and 15th to 60th days for corticotropic endocrinocytes, it decreased. Implantation of the OC-015 hydroxylapatite material into the defect of the tibia is accompanied by an increase in the morpho-functional activity of acidophilic endocrinocytes by the 7th and 15th days after surgery, and an increase in the morpho-functional activity of thyrotropic and corticotropic endocrinocytes by the 7th day after the operation. After that, a more rapid recovery of the studied parameters is observed.

Key words: adenohypophysis, histomorphometry, bone defect, hydroxylapatite, plastic.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

УДК 616.24–002–07+616.32/.33–002

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

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

Введение

Внегоспитальная пневмония (ВП) широко распространена в развитых странах и относится к числу наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний, составляя более 2% всех случаев госпитализации [8]. Факторами риска тяжелого течения пневмоний являются коморбидные состояния [4]. Симптомы ГЭРБ периодически испытывают 40–50% взрослого населения. Известно, что ГЭРБ у пациентов может иметь внепищеводные проявления, в том числе респираторные [2]. Выявлено, что риск возникновения пневмонии у лиц с ГЭРБ на 48 % выше, чем у лиц без ГЭРБ [5]. При этом риск пневмонии не зависит от возраста, пола, социального статуса и сопутствующих заболеваний, однако, женщины молодого возраста с ГЭРБ все–таки имеют более высокий риск пневмонии. Тяжесть течения и исходы пневмонии, а также осложнения в ближайшем и отдаленном периоде определяет состояние иммунной системы и, в частности, мессенджеры формирования воспалительного ответа – про– и противовоспалительные цитокины.

Цель исследования – определить содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина–1 (ИЛ–1), интерлейкина–6 (ИЛ–6) и противовоспалительного ИЛ–4 (ИЛ–4) в сыворотке крови больных внегоспитальной пневмонией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 65 больных, в т.ч. 47 пациентов с ВП в среднем возрасте (43,4±3,2) года, из них 30 мужчин и 35 женщин. У всех больных ВП была нетяжелого течения II–III клинической группы. Среди пациентов с ВП у 24 была диагностиро-

вана ГЭРБ (основная группа), у 23 больных симптоматика ГЭРБ не отмечалась (I группа сравнения), у 18 пациентов была диагностирована ГЭРБ (II группа сравнения). Диагностика и лечение ВП и ГЭРБ у пациентов осуществлялись в соответствии с действующими рекомендациями. Помимо рутинных методов (клинический анализ крови и мочи, уровень С–реактивного белка, рентгенография, при показаниях – компьютерная томография, при показаниях эзофагогастродуоденоскопия – ЭФГДС), всем пациентам при поступлении определяли уровни ИЛ–1 (Интерлейкин–1 бета–ИФА–Бест, кат. № А–8766, ISO 13485, РФ), ИЛ–6 (Интерлейкин–6–ИФА–Бест, кат. № А–8768, ISO 13485, РФ) и ИЛ–4 (Интерлейкин–4–ИФА–Бест, кат. № А–8754, ISO 13485, РФ) методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica» (2007). При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени ее силы определяли коэффициент линейной корреляции (r). Контрольную группу составили 34 здоровых добровольца в таком же возрастном и гендерном составе. Математическая обработка полученных результатов выполнялась на современных компьютерах с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica».

Полученные результаты и их обсуждение

У всех пациентов с ВП в клиническом течении отмечались респираторный и интоксикационный синдромы, у пациентов основной группы – в 100% случаев имел место диспепсический синдром разной степени выраженности: от отрыжки воздухом, периодически съеденной пищей до жжения по пищеводу, кислого привкуса во рту, поперхивания при употреблении пищи или разговоре, 14 больных (58,3%) основной группы отмечали ночной кашель, иногда приступообразного характера. У всех больных основной группы диагноз ГЭРБ был установлен до заболевания ВП. У 11 пациентов (45,8%) основной группы диагноз ВП был установлен во время обращения в поликлинику по месту жительства, 9 больных (37,5%) были госпитализированы после вызова «Скорой помощи» по поводу температуры тела свыше 38°С и кашля с мокротой слизисто – гнойного характера, у 4 исследованных (16,7%) диагноз был установлен при вызове участкового врача на дом. В I группе сравнения на амбулаторном приеме диагноз был установлен в 13 случаях, и у 9 больных – при вызове участкового врача на дом, 1 пациент был доставлен после вызова «Скорой помощи». У 17 больных

основной группы и у 14 – I группы сравнения при рентгенологическом исследовании была диагностирована правосторонняя пневмония с локализацией пневмонического инфильтрата в средне–нижних отделах правого легкого, у 7 лиц больных основной группы и у 9 – I группы сравнения – левосторонняя пневмония. У больных II группы сравнения отмечались различные симптомы ГЭРБ: кислый привкус во рту, изжога, периодический, ночной приступообразный сухой кашель, поперхивание, отрыжка воздухом, иногда съеденной пищей, усиливающаяся при дополнительном употреблении газированных напитков, дискомфорт за грудиной.

У исследованных больных основной группы уровень С–реактивного белка в крови при поступлении в стационар составлял 16,7±1,3 мг/л, что превышало контрольные значения (2,4±0,3) мг/л в 6,9 раза ($p<0,001$) и существенно не отличался от аналогичного показателя группы сравнения (15,8±1,4) мг/л. Концентрация СРБ у пациентов с ГЭРБ равнялась 3,1±0,1 пг/мл и была несколько выше, чем в контрольной группе. Концентрация ИЛ–1 у пациентов основной группы составляла 16,2±0,7 пг/мл и была выше, чем условная норма (6,4±0,3) нг/мл, в 2,8 раза ($p<0,001$) и выше, чем у больных группы сравнения (10,7±0,2) нг/мл, в 1,5 раза ($p<0,05$). Уровень ИЛ–1 у больных ГЭРБ составлял 7,9±0,4 нг/мл, что было в 1,2 раза выше, чем в контрольной группе. Повышение уровней провоспалительных цитокинов наблюдалось при ГЭРБ и в других исследованиях, что отражало низкоинтенсивное воспаление при ГЭРБ [3]. У больных группы сравнения показатель ИЛ–1 в крови пациентов превысил референтные значения в 1,6 раза. Между значениями СРБ и уровнем ИЛ–1 в крови пациентов основной группы и группы сравнения были выявлены позитивные корреляционные связи соответственно: ($r= +0,723$; $p<0,05$) ($r= +0,625$; $p<0,05$), однако, сила связи была выше у больных основной группы, очевидно, отражая усиливающее влияние ГЭРБ на состояние провоспалительных цитокинов при ВП.

Концентрация ИЛ–6 в крови больных основной группы (15,6±0,4) нг/мл была выше, чем контрольная (6,3±0,4) нг/мл в 2,5 раза ($p<0,01$) и выше, чем в группе сравнения в (12,9±0,5) нг/мл в 1,2 раза ($p<0,05$). В I группе сравнения величина показателя ИЛ–6 в крови пациентов превышала должную в 2,0 раза. Уровень ИЛ–6 в крови больных основной и I групп сравнения образовывал корреляционную зависимость с величиной СРБ ($r= +0,574$; $p<0,05$) и ($r= +0,497$; $p<0,05$). Однако, эти связи были несколько слабее, чем

ИЛ–1 с СРБ, что, очевидно, отражало значение ИЛ–1 как «стартового» при воспалении. Повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови больных ВП как фактора ухудшения респираторной функции было отмечено и в исследованиях других авторов [6]. Уровень ИЛ–6 у пациентов с ГЭРБ составлял 7,4±0,3 нг/мл и превышал таковой у здоровых в 1,2 раза ($p<0,05$).

Величина ИЛ–4 равнялась 11,8±0,3 нг/мл, была также значительно повышенной в сыворотке крови в основной группе в 2,3 раза от контрольной (5,2±0,1) нг/мл и в 1,3 раза от аналогичной группы сравнения (9,4±0,4) нг/мл. Значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ–1 и ИЛ–6, и также повышение концентрации противовоспалительного ИЛ–4 у больных ВП, сочетанной с ГЭРБ, по сравнению с пациентами, у которых наблюдается только ВП или ГЭРБ, свидетельствует о выраженном системном воспалении у больных с сочетанной патологией, которое потенцировало наличие ГЭРБ у пациентов. Однако, интенсивность повышения провоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанной патологией была выше чем противовоспалительного ИЛ–4. У пациентов с ГЭРБ показатель ИЛ–4 был равным (5,5±0,2) нг/мл и не отличался от контрольных значений.

Концентрация СРБ у больных групп основной и сравнения отрицательно коррелировала с показателем ИЛ–4, соответственно ($r= – 0,429$; $p<0,05$) и ($r= +0,348$; $p<0,05$).

Таким образом, у больных ВП, сочетанной с ГЭРБ, наряду с клиническими синдромами, характерными для ВП: интоксикационным, астеническим и респираторным, последний характеризуется продуктивным кашлем с частыми ночными эпизодами, и наблюдается диспепсический синдром разной степени выраженности. У пациентов с сочетанием ВП и ГЭРБ имеет место системный воспалительный синдром со значительным увеличением концентрации СРБ и возрастанием уровней дополнительных мессенджеров воспаления – провоспалительных цитокинов ИЛ–1 и ИЛ–6, и противовоспалительного ИЛ–4. Корреляционные зависимости между уровнем СРБ и уровнями про– и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов подтверждают потенцирующее влияние низкоинтенсивного воспаления при ГЭРБ на системное воспаление при ВП, которое может оказать отягощающее влияние на течение ВП [4], ее исходы и осложнения в ближайшем и отдаленном периоде.

Выводы

1. У больных ВП, сочетанной с ГЭРБ наблюдается интоксикационный, астенический и респираторный синдром, при котором имеет место продуктивный кашель с частыми ночными эпизодами, и диспепсический синдром разной степени выраженности.

2. У больных ВП, сочетанной с ГЭРБ, по сравнению с пациентами у которых наблюдается только ГЭРБ или ВП, отмечается более выраженный системный воспалительный синдром с увеличением концентрации СРБ и значительным возрастанием концентрации факторов воспаления – провоспалительных цитокинов ИЛ–1, ИЛ–6 и противовоспалительного ИЛ–4.

Литература

1. Козлова И.В., Липатова Т.Е., Шуман Мохамад Али Трад. Нарушения иммунного гомеостаза при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищеводе Барретта. Вестник ВолГМУ. 2006; 2(18):27–31. [Kozlova I.V., Lipatova T.E., Shuman Mohamad Ali Trad. Disorders of immune homeostasis in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Bulletin OF VolGMU. 2006; 2(18):27-31. (In Russ.)]

2. Ларина В. Н., Бондаренкова А. А., Лунев В. И., Головко М. Г. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как проявления полиморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;166(6): 4–8. [Larina V. N., Bondarenkova A. A., Lunev V. I., Golovko M. G. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease as manifestations of polymorbidity. Experimental and clinical gastroenterology. 2019;166(6): 4–8. (In Russ.)] doi: 10.31146/1682–8658ecg–166–6–4–8

3. Лямина С.В., Маев И. В., Кладовикова О. В., Малышев И. Ю. Клеточные и молекулярные механизмы воспаления слизистой оболочки пищевода при различном клиническом течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений. Терапевтический архив. 2018; 02: 79–84. [Lyamina S.V., Mayev I. V., Kladovikova O. V., Malyshev I. Yu. Cellular and molecular mechanisms of inflammation of the esophageal mucosa in various clinical course of gastroesophageal reflux disease and its complications. Therapeutic Archive. 2018; 02: 79-84. (In Russ.)]

4. Алкина, М.В., Куприянова 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.)]

5. Hsu W., Lai C., Wang Y., et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population–based cohort study. PLOS ONE.

2017;12(8):e0183808. doi: 10.1371/journal.pone.0183808.

6. Lin X., Fan Y., Wang X. [et al.]. Correlation Between Tumor Necrosis Factor–a and Interleukin–1β in Exhaled Breath Condensate and Pulmonary Function. Am. J. Med. Sci. 2017;354(4):388–394.

7. Trotter CL, Stuart JM, George RC, Miller E. Increasing Hospital Admissions for Pneumonia, England. Emerg Infect Dis. 2008;14(5):727–733. https://doi.org/10.3201/eid1405.071011.

Резюме

Бисов А.С.,Победенная Г.П. *Содержание некоторых цитокинов в крови пациентов с внегоспитальной пневмонией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.*

Значительная распространенность внегоспитальной пневмонии (ВП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловливает их частое сочетание. Ассоциация ВП с ГЭРБ может оказать отягощающее влияние на течение ВП. Обследовано 65 больных, в т.ч. 47 пациентов с ВП в среднем возрасте (43,4±3,2), ВП была нетяжелого течения II–III клинической группы. У 24 из них была диагностирована ГЭРБ (основная группа), у 23 больных симптоматика ГЭРБ не отмечалась (I группа сравнения) и 18 лиц с ГЭРБ. Помимо рутинных лабораторных и инструментальных методов всем пациентам определяли уровни ИЛ–1, ИЛ–6 и ИЛ–4. В начале наблюдения у больных ВП, сочетанной с ГЭРБ, наблюдался интоксикационный, астенический и респираторный синдром, при котором имеет место продуктивный кашель с частыми ночными эпизодами, и диспепсический синдром разной степени выраженности. У больных ВП, сочетанной с ГЭРБ, по сравнению с пациентами, у которых наблюдается только ГЭРБ или ВП, отмечается более выраженный системный воспалительный синдром с увеличением концентрации СРБ и значительным возрастанием концентрации дополнительных факторов воспаления – провоспалительных цитокинов ИЛ–1, ИЛ–6 и противовоспалительного ИЛ–4. При этом интенсивность повышения провоспалительных цитокинов была выше, чем противовоспалительного ИЛ–4.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, ГЭРБ, про– и противовоспалительные цитокины.

Summary

Bisov A.S., Pobedyonnaya G.P. *The content of certain cytokines in the blood of patients with out–hospital pneumonia combined with gastroesophageal refluxe disease.*

The significant prevalence of out–hospital pneumonia (OHP) and gastroesophageal refluxe disease (GERD) causes their frequent combination. Association of OHP with GERD can have a burdensome effect on the course of OHP. 47 patients with non severe OHP of II–III clinical group were examined at an average age (43.4±3.2) years. 24 of them were diagnosed with GERD (the main group), 23 patients had no symptoms of GERD (the comparison group I), 18 patients had GERD (the comparison group II). In addition to routine laboratory and instrumental methods, IL –1, IL–6 and IL–4 levels were determined in serum of all patients. At the beginning of the follow–up, patients with OHP combined with GERD had intoxication, asthenic and respiratory syndrome, in which there is a productive cough with frequent nocturnal episodes took place, and dyspeptic syndrome of varying severity. In patients with OHP combined with GERD, compared with patients with mono–diseases (GERD and OHP), there is a more pronounced systemic inflammatory syndrome with an increase in the concentration of CRP and a significant increase in the concentration of additional inflammatory factors – proinflammatory cytokines IL–1, IL–6 and antiinflammatory IL–4. At the same time, the intensity of the increase in proinflammatory cytokines was higher than that of antiinflammatory IL–4.

Key words: out–hospital pneumonia, GERD, pro– and antiinflammatory cytokines.

УДК 57.042:616 - 008.9 - 053.6 (477.61)

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ЛУГАНСКОЙ ОБЛАСТИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ 12-14 ЛЕТ

С.В. Витрищак, С.В. Жук, И.А. Погорелова, Е.В. Сичанова
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Качество окружающей среды оказывает огромное влияние на формирование показателей состояния здоровья детского организма. Ведущим критерием состояния здоровья детей и подростков является физическое развитие, уровень которого тесно связан с экологическими и социально - гигиеническими условиями жизни, подчиняется биологическим законам и отражает общие закономерности роста и развития организма под воздействием окружающей среды [1, 2]. Современные экологические проблемы являются одной из главных составляющих, оказывающих свое непосредственное влияния практически на все показатели здоровья детей из различных социальных и возрастных групп. В некоторых странах экологическая ситуация стала характеризоваться очень большой напряженностью, достигнув уровня экологического кризиса [3]. Возникла и мировая экологическая угроза в виде неконтролируемого изменения климата Земли, разрушения озонового слоя стратосферы, возникновения парникового эффекта, кислотных дождей, снижения плодородия почв и опустошение земель, проблемы пресной воды и загрязнение подземных вод, массовые вырубки лесов, загрязнение мирового океана, сокращение видового состава растений и животных [4, 5]. Истощение окружающей среды в результате нерационального природопользования, загрязнения ее твердыми, жидкими и газообразными отходами и, более того, «отравление» ее радиоактивными и другими высокотоксичными веществами уже привели к значительной деградации глобальной экологической системы [6].

Качество окружающей среды города определяется загрязнением воздушного и водного бассейнов, земель, накоплением отходов, со-

стоянием зеленых насаждений и многими другими факторами [7]. Загрязнение воздушного бассейна определяется массой выбросов загрязняющих веществ от стационарных и передвижных источников загрязнения. Основными загрязнителями атмосферы мегаполиса являются предприятия и автотранспорт [8]. Основную долю в загрязнение атмосферного воздуха города вносит муниципальный, личный и транзитный транспорт. Общий валовый выброс вредных веществ в атмосферный воздух города составляет более 70%. Автотранспорт продолжает вносить основной вклад в загрязнение атмосферы [9, 10].

Цель исследования. Провести ретроспективный анализ спектра нарушений фагоцитарной активности у детей 12-14 лет, проживающих в экологически неблагоприятных зонах Луганской области.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить химический состав и среднесуточные концентрации вредных веществ в воздухе трёх хозяйственных зон Луганской области: сельского хозяйства, металлургической и химической промышленности.

2. У детей среднего школьного возраста (12-14 лет), проживающих в трёх указанных хозяйственных зонах, изучить показатели фагоцитарной и секреторной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 233 ребенка в возрасте от 12 до 14 лет (средний возраст – 13,4±0,7 года), в том числе 129 мальчиков (55,4%) и 104 девочки (44,6%). Обследуемые дети проживали в разных зонах Луганской области: металлургической и химической промышленности и сельского хозяйства.

Из зоны металлургической промышленности Луганской области (г. Алчевск) было 72 ребёнка (37 мальчиков и 35 девочек (51,4 % и 48,6 %, соответственно). В Алчевске производится 23,9 % металлургической продукции Луганской области.

Из зоны химической промышленности Луганской области (г. Лисичанск, г. Рубежное, г. Северодонецк) было 93 ребенка – 49 мальчиков (52,7%) и 44 девочки (47,3%). Наибольшее развитие в Лисичанско-Рубежанском регионе получили отрасли химической промышленности на базе переработки газовых длиннопламенных углей, поваренной соли и нефти. Кроме химии, специализацию региона определяют также стекольная и машиностроительная отрасли. Города Рубежное, Северодонецк, Лисичанск входили в

список городов с наибольшим уровнем загрязнения атмосферы, превышающим санитарные нормы в 3-50 раз. Из зоны сельского хозяйства (Троицкого и Кременского районов) было обследовано 68 детей, в том числе 43 мальчика (63,2%) и 25 девочек (36,7%).

Обследованные дети из зоны сельского хозяйства составили группу референтной нормы, по отношению к которой проводились сравнения всех определяемых показателей с целью изучения фагоцитарной и секреторной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови у детей среднего школьного возраста (12-14 лет), проживающих в разных промышленных зонах Луганской области. Все дети, задействованные при выполнении данной работы, после тщательного медицинского обследования были признаны практически здоровыми. Тщательный опрос и детальный осмотр позволили исключать у обследованных детей наличие хронической патологии, а также заболеваний, перенесенных ими в последние шесть месяцев. Исследования проведены с письменного согласия родителей.

В работе были использованы следующие методы исследования: химические – определение в воздухе пыли, сажи, диоксида серы, сероводорода, оксидов углерода и азота, аммиака, фенола, формальдегида, серной кислоты, бенз(а)пирена, фтористого водорода, хлористого водорода, нитрохлорбензола, анилина, бензола, солей тяжёлых металлов (железа, кадмия, марганца, меди, никеля); иммунологические – определение в крови нейтрофилов, моноцитов и их фагоцитарной активности;статистические (метод вариационной статистики).

Полученные результаты и их обсуждение

Результаты химического анализа воздуха трёх промышленно-хозяйственных зон Луганской области представлены в таблице 1. Детальный анализ данных, приведенных в таблице 1, позволил отметить следующее: как оказалось, наибольшая запыленность воздушных масс имела место в зоне металлургической промышленности, где среднесуточная концентрация пыли составила 0,4±0,02 мг/м^3, что в 2,67 раза выше ПДК, в 8 раз выше среднесуточной концентрации пыли в сельскохозяйственной зоне; и в 4,3 раза выше, чем в зоне химической промышленности (во всех приведенных сравнениях различия статистически достоверны).

По результатам исследования, следует заключить, что воздух промышленных зон Луганской области содержит поллютанты, среднесуточные концентрации которых существенно превышают таковые в зоне сельского хозяйства.

Таблица 1

Среднесуточные концентрации (мг/м³) промышленных поллютантов в воздухе промышленных зон Луганской области

Вид поллютанта	Гигиенический норматив	Зона		
		сельского хозяйства	металлургической промышленности	химической промышленности
Пыль	0,15	0,05±0,0025	0,4±0,02	0,093±0,005
Сажа	0,05	0,04+0,002	0,06±0,003	0,066+0,003
Диоксид серы	0,05	0,02±0,001	0,15±0,0075	0,026±0,0013
Сероводород	-	0,0004±0,00002	0,003±0,00015	0,001±0,00005
Углерода оксид	3,0	0,4+0,02	4,5±0,23	1,31±0,066
Азота оксид	0,04	0,008±0,0004	0,05±0,0025	0,013±0,0007
Аммиак	0,04	0,0007±0,00004	0,005±0,00025	0,0053±0,00027
Фенол	0,003	0,0015+0,00008	0,005±0,00025	0,013+0,00065
Формальдегид	0,003	0,0008±0,00004	0,0018±0,00009	0,03±0,0015
Серная кислота	0,1	0,0032±0,00016	0,12±0,006	0,037±0,0019
Бенз(а)пирен	0,1 мкг/ 100 м³	<0,1 мкг/ 100 м³	<0,1 мкг/ 100 м³	<0,1 мкг/ 100 м³
Фтористый водород	0,005	0,003±0,00015	0,005±0,00025	0,005±0,00025
Хлористый водород	0,2	0,052±0,0026	0,06±0,003	0,06±0,003
Нитрохлорбензол	0,004	0,0003+0,00002	0,0005+0,00003	0,0019+0,0001
Анилин	0,03	0,02±0,001	0,02±0,001	0,16±0,008
Ароматические углеводороды: бензол	0,1	0,001±0,00005	<0,1	<0,1
Соли тяжелых металлов: кадмий	0,0003	0,000003± 0,00000015	0,00005± 0,0000025	0,000013± 0,00000065
Железо	0,04	0,00004± 0,000002	0,00063± 0,000032	0,00033± 0,000017
Марганец	-	0,00001± 0,0000005	0,0002± 0,00001	0,000063± 0,0000032
Медь	0,002	0,000000034± 0,000000001	0,000016± 0,0000008	0,000016± 0,0000008
Никель	0,001	0,00000025± 0,000000012	0,000013± 0,00000065	0,000026± 0,0000013

В воздухе зоны металлургической промышленности преобладают пыль, диоксид серы, сероводород, оксид углерода, оксид азота, серная кислота, соли кадмия, железа, марганца. В воздухе зоны химической промышленности в ряду ранее указанных промышленных поллютантов доминируют фенол, нитрохлорбензол, анилин, формальдегид.

Нами установлено, что промышленные аэрополлютанты у практически здоровых детей 12-14 лет угнетают фагоцитарную и секреторную функции нейтрофилов и моноцитов периферической крови, что проявляется снижением фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), спонтанной и индуцированной секреции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α.

В результате проведенного исследования установлено, что проживание детей среднего школьного возраста в промышленных зонах с повышенным содержанием в воздухе промышленных поллютантов отрицательно воздействует на их иммунные показатели.

При определении влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов крови установлено, что повышенное содержание промышленных загрязнителей в воздушных массах промышленных зон угнетает функциональную активность нейтрофилов и моноцитов крови детей 12-14 лет, что выражается в снижении фагоцитарной и секреторной активности указанных клеток крови. Также было отмечено, что степень снижения показателей фагоцитоза и секреции моноцитами и нейтрофилами медиаторов прямо зависит от степени загрязнения поллютантами воздуха промышленных зон таблица 2.

Таблица2

Фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови детей 12-14 лет, проживающих в промышленных зонах Луганской области

Показатель	Зона		
	сельск. хоз-ва (референтная норма), n=68	металлург. пром-сти, n=72	хим. пром-ти, n=93
ФИ нейтрофилов, %	83,6±4,2	69,7±3,5*	66,8±3,3**
ФЧ нейтрофилов, у.е.	9,4±0,5	7,7±0,4*	7,3±0,4**
ФИ моноцитов, %	75,8±3,7	63,2±3,2*	60,6±3,0**
ФЧ моноцитов, у.е.	6,7±0,3	5,7±0,3*	5,4±0,3**

Примечание. * –p<0,05; ** – p<0,01 по отношению к группе детей, проживающих в сельскохозяйственной зоне (референтная норма).

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, наиболее высокая фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови наблюдалась у здоровых детей 12-14 лет, проживающих в сельскохозяйственной зоне Луганской области. В этой зоне имела место наименьшая степень загрязнения воздуха промышленными поллютантами. Зарегистрированные при этом показатели были приняты нами в качестве референтной нормы.

В отличие от практически здоровых детей среднего школьного возраста, проживающих в сельскохозяйственной зоне, в группе детей, проживающих в зоне металлургической промышленности, изучаемые показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови оказались существенно сниженными.

Так, фагоцитарный индекс нейтрофилов в анализируемой группе детей составил в среднем 69,7±3,5%, что оказалось в 1,2 раза ниже, чем это имело место у детей, проживающих в сельскохозяйственной зоне ($p<0,05$). Кроме того, сниженной оказалась и поглотительная способность нейтрофилов, о чём свидетельствовало уменьшение фагоцитарного числа нейтрофилов до среднего уровня 7,7±0,4 у.е., против 9,4±0,5 у.е. у здоровых детей – жителей сельскохозяйственной зоны (степень снижения 1,22 раза, $p<0,05$).

Сходная ситуация имела место и в отношении фагоцитарной активности моноцитов. Как оказалось, у практически здоровых детей 12-14 лет, проживающих в зоне металлургической промышленности, ФИ моноцитов был в 1,19 раза ниже аналогичного показателя в группе детей, проживающих в зоне сельского хозяйства. Для ФЧ моноцитов подобное снижение составило 1,18 раза. В обоих приведенных сопоставлениях различия между сравниваемыми показателями были статистически достоверными – $p<0,05$.

Так, ФИ нейтрофилов в названной группе детей составил в среднем 66,8±3,3%, а ФЧ нейтрофилов составило 7,3±0,4 у.е., что оказалось в 1,25 и в 1,29 раза ниже аналогичных показателей в группе здоровых детей того же возраста, но проживающих в экологически чистой сельскохозяйственной зоне, соответственно ($p<0,01$ в обоих случаях сравнения).

Подобная ситуация регистрировалась и в отношении показателей фагоцитарной активности моноцитов. Как оказалось, ФИ последних, составляя у здоровых детей, проживающих в зоне химической промышленности с наибольшим уровнем промышленных

загрязнителей в воздухе, было в 1,25 раза ниже, чем в группе здоровых детей 12-14 лет – жителей сельскохозяйственной зоны (p<0,01), а также в 1,04 раза ниже (p>0,1) показателя, зарегистрированного в группе детей этого же возраста, но проживающих в зоне металлургической промышленности. Подобные различия для ФЧ моноцитов составили 1,24 и 1,06 раза соответственно (p<0,01 и p<0,05).

Выводы

1. Химический анализ воздуха, проведенный в трёх промышленно-хозяйственных зонах Луганской области (зона сельского хозяйства, зона металлургической и химической промышленности), выявил его существенные различия. Наиболее экологически чистым был воздух в сельскохозяйственной зоне Луганской области (Троицкий и Кременской районы). Воздух промышленных зон содержал поллютанты, среднесуточные концентрации которых существенно превышали таковые в зоне сельского хозяйства. В воздухе зоны металлургической промышленности преобладали: пыль, диоксид серы, сероводород, оксид углерода, оксид азота, серная кислота, соли кадмия, железа, марганца. В воздухе зоны химической промышленности, в ряду ранее указанных промышленных загрязнителей, доминировали формальдегид, фенол, нитрохлорбензол, анилин.

2. Наиболее высокая фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови наблюдалась у здоровых детей 12-14 лет, проживающих в сельскохозяйственной зоне Луганщины, где имела место наименьшая степень загрязнения воздуха промышленными поллютантами. Зарегистрированные при этом показатели были приняты нами в качестве референтной нормы.

3. Промышленные аэрополлютанты угнетают фагоцитарную и секреторную функции нейтрофилов и моноцитов периферической крови практически здоровых детей 12-14 лет, проживающих в зонах металлургической и химической промышленности, что проявляется снижением ФИ, ФЧ, спонтанной и индуцированной липополисахаридом секреции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α.

Литература

1. Вітріщак С.В. Вітріщак В.Я. Жук С.В. Еколого-гігієнічна ситуація і показники здоров'я населення міста Луганська та Луганської області / С.В. Вітріщак, В.Я. Вітріщак, С. В. Жук. Український медичний альманах. 2010; 3 (13): 44-46. [Vitrishchak, S.V. VitrishchakV.Ya. Zhuk S.V. Ecological and hygienic situation and indicators of the health of the population of the city of Luhansk and Lugansk region / S.V. Vitrishchak, V.Ya.Vitrishchak, S. V. Zhuk. Ukrainian-

medicalalmanac. 2010; 3(13):44-46. (In Ukr.)].

2. Вітріщак С.В., Вітріщак В.Я., Жук С.В. Вплив забруднюючих речовин на здоров'я населення міста Луганська та Луганської області. Гігієна атмосферного повітря: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Березень 2010. Київ; 2010: 25. [Vytryshchak, S. V., VytryshchakV.Ya., Zhuk S.V. Impact of pollutants on the health of the population of the city of Luhansk and Luhansk region. Atmospheric air hygiene: Materials of a scientific and practical conference with international participation. March 2010. Kyiv; 2010: 25. (In Ukr.)].

3. WHO. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide, Global update 2005, Summary of risk assessment.Geneva: WorldHealthOrganization, 2005.

4. Голубева Д.А., Сорокина Н.Д. Доклад об экологической ситуации в Санкт- Петербурге.2011. 108 с. [Golubeva D.A., Sorokina N.D. Report on the environmental situation in St. Petersburg. 2011. 108 p. (InRuss.)].

5. Кучма В.Р. К вопросу об оценке рисков влияния факторов окружающей среды на здоровье в гигиене детей и подростков.2002; 2: 11-14. [Kuchma, V.R. On the issue of risk assessment of the influence of environmental factors on health in the hygiene of children and adolescents.2002; 2: 11-14. (InRuss.)].

6.Абаев Ю.К. Экология человека и здоровье детей: социально-философские аспекты. Медицинские новости. 2008; 12: 8–16. [Abaev Yu. K. Human ecology and children's health: socio-philosophical aspects. Medicalnews. 2008; 12: 8–16. (InRuss.)].

7. Ефимова Н.В. Оценка медико-социального и экономического ущерба, связанного с техногенным загрязнением атмосферного воздуха. Гигиена и санитария. 2006; 5: 20-22. [Efimova N.V. Assessment of medical, social and economic damage associated with man-made air pollution. Hygieneandsanitation. 2006; 5: 20-22. (InRuss.)].

8. Мансурова С.Е., Шклярова О.А. Здоровьечеловекаи окружающая среда. Санкт-Петербург,2006; 3–6. [Mansurova S.E., Shklyarova O.A. Human health and the environment. St. Petersburg, 2006; 3-6. (InRuss.)].

9. Батарчуков, А.В. Докашенко А.И., Германов В.Т. Экология и здоровье населения Луганской области. Луганск, 2004. 176 с. [Batarchukov A.V. Dokashenko A.I., Germanov V.T. Ecology and health of the population of the Lugansk region. Lugansk, 2004. 176 p. (InRuss.)].

10.Бяхова М.М. Кариологические и иммунологические показатели у детей в условиях различного загрязнения атмосферного воздуха. Гигиенаисанитария. 2010; 3: 9-11. [Byakhova M.M. Karyological and immunological parameters in children under conditions of various air pollution. Hygieneandsanitation. 2010; 3: 9-11. (InRuss.)].

Резюме

Витрищак С.В., Жук С.В., Погорелова И.А., Сичанова Е.В. *Ретроспективный анализ влияния неблагоприятных факторов окружающей среды Луганской области на иммунологические и метаболические нарушения у детей 12-14 лет.*

В данной работе проведен ретроспективный анализ спектра нарушений фагоцитарной активности у детей среднего школьного возраста, проживающих в трёх хозяйственных зонах Луганской области: сельского хозяйства, металлургической и химической промышленности.

Наиболее высокая фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови наблюдалась у здоровых детей 12-14 лет, проживающих в сельскохозяйственной зоне Луганской области, где имела место наименьшая степень загрязнения воздуха промышленными поллютантами. Зарегистрированные при этом показатели были приняты нами в качестве референтной нормы. Промышленные аэрополлютанты угнетают фагоцитарную и секреторную функции нейтрофилов и моноцитов периферической крови практически здоровых детей 12-14 лет, проживающих в зонах металлургической и химической промышленности, что проявляется снижением ФИ, ФЧ, спонтанной и индуцированной липополисахаридом секреции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α.

Ключевые слова: неблагоприятные факторы, здоровье детей и подростков, иммунологические и метаболические нарушения.

Summary

Vitrishchak S.V., Zhuk S.V., Pogorelova I.A., Sichanova E.V. *Retrospective analysis of the influence of adverse environmental factors of the Lugansk region on immunological and metabolic disorders in children aged 12-14 years.*

In this paper, a retrospective analysis of the spectrum of disorders of phagocytic activity in children of secondary school age living in three economic zones of the Lugansk region: agriculture, metallurgical and chemical industries was carried out.

The highest phagocytic activity of neutrophils and blood monocytes was observed in healthy children aged 12-14 years living in the agricultural zone of the Lugansk region, where the lowest degree of air pollution by industrial pollutants took place. The indicators registered at the same time were accepted by us as a reference norm. Industrial aeropollutants inhibit the phagocytic and secretory functions of neutrophils and peripheral blood monocytes of practically healthy children aged 12-14 years living in the metallurgical and chemical industry zones, which is manifested by a decrease in PHI, PHN, spontaneous and lipopolysaccharide-induced secretion of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-α.

Key words: adverse factors, health of children and adolescents, immunological and metabolic disorders.

УДК 616.248-07+616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В АССОЦИАЦИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГОТИПА

Т.А. Скиба, С.В. Ярцева
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Социальная и демографическая ситуация современного мира создает условия для значительной распространенности коморбидных состояний в медицине. Сосуществуя, эти состояния накладывают отпечаток на течение каждого, затрудняя диагностику и снижают эффективность стандартной терапии [1]. Риск смерти при наличии двух сопутствующих заболеваний составляет 5-10%, а при возрастании их количества до пяти – увеличивается до 70-80% [2]. Особого внимания заслуживает сочетание заболеваний, которые имеют общие или близкие этиологические и патогенетические факторы. Одним из часто встречаемых видов коморбидности является сочетание бронхиальной астмы (БА) и сахарного диабета 2-го типа (СД). Бронхиальная астма значительно распространена – по современным данным от 8 до 10% населения земного шара страдают БА [10]. У больных БА нерациональная терапия, частые обострения, пероральная глюкокортикостероидная терапия – факторы, которые могут способствовать развитию коморбидности БА и СД, несмотря на отсутствие прямой патогенетической связи между ними [3]. Знание особенностей формирования патогенетических механизмов, участвующих в реализации воспаления при БА, БА и ожирении, а также БА и СД-2го типа, позволит не только проводить корректное лечение, но, возможно, и профилактировать прогрессию заболевания или даже изменить прогноз.

Одним из основных механизмов развития БА является дисбаланс Т- лимфоцитов хелперов (Th) с преобладанием Th II типа с формированием вторичного иммунодефицита при нарастании степени тяжести болезни [5]. Сопутствующий СД при БА также характеризуется негативными изменениями иммунной системы пациентов [9].

Цель работы – изучить особенности иммунного статуса пациентов с БА, БА в ассоциации с СД 2-го типа.

Материал и методы исследования

Исследованию подлежали 215 пациентов с персистирующей БА средней степени тяжести в среднем возрасте (27,4±2,4) лет, в т.ч. мужчин – 97 (%), женщин - 158 (%). Среди обследованных больных с БА было 61 (I группа), лиц с БА и СД 2-го типа – 154 (II группа). Диагноз БА и СД устанавливали в соответствии с существующими рекомендациями. У всех больных, наряду с исследованием клинического анализа крови, методом проточной цитометрии определялись показатели клеточного иммунитета CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ с тест-системой Вектор-Бэст (Новосибирск, РФ), а также соотношение CD4/CD8. Иммуноглобулин (Ig) E исследовали иммуноферментным методом с тест-системой «Полигност» (Спб, РФ). Для выработки нормативных показателей были обследованы 21 практических здоровых донора того же возраста и пола. Статистические исследования проводились с привлечением современной компьютерной программы с вычислением медианы (Ме) показателей и процентилей 25-75, для определения достоверности разницы данных в независимых выборках использовали U-критерий Манна-Уитни.

Полученные результаты и их обсуждение

При сравнении основных показателей клинического анализа крови у пациентов с БА было выявлено, что при БА, и БА, сочетанной с СД 2-го типа, существенных отличий не наблюдалось. При этом, значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у больных БА (Ме=8 мм/час, 25-75=5-13,5 мм/час) были достоверно ($p<0,001$) ниже, чем в контрольной группе (Ме=11 мм/час, 25-75=10-12,5 мм/час), и чем у больных БА, сочетанной с СД 2го типа (Ме=13 мм/час, 25-75=7-21 мм/час). У больных II группы СОЭ (Ме=6 мм/час, 25-75=4-12,5 мм/час) была самой низкой среди всех обследованных лиц, достоверно ($p<0,001$) отличаясь от аналогичной в контрольной группе при отсутствии отличий с больными I группы (с БА). У больных I группы значения эритроцитов и эозинофилов диагностировались выше, а уровень базофилов – ниже, чем в контроле ($p<0,001$).У пациентов с БА и БА с СД 2-го типа количество эозинофилов периферической крови было выше, чем в контроле, однако, существенной разницы указанных показателей клинического анализа крови с больными БА не было. В формуле крови количество лимфоцитов в группах не отличалось от контрольного.

Определение показателей клеточного иммунитета показало, что при отсутствии отличий в количестве лимфоцитов в разных группах больных (см. табл. 1), у больных I группы общая популяция иммунокомпетентных клеток не отличалась от контрольных цифр (p> 0,05). Однако, у лиц II группы популяция CD3+ клеток у больных оказалась самой низкой среди всех обследованных лиц, при этом их Me в 1,7 раза (p <0,001) была ниже, чем у пациентов I группы.

Таблица 1

Состояние показателей клеточного иммунитета у исследованных пациентов с БА

Показатель, %	Контрольная группа (n=21)		БА (n=71)		БА, сочетанная с СД 2 типа (n=64)	
	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75
CD3+	60	59/61	60	50|65	36*Δ	33/39
CD4+	40	39/41	36*	35|37	30*Δ	26/34
CD8+	22	21/23	20*	18|21	21Δ	20/23\
CD4/CD8	1,81	1,77/1,88	1,83	1,66/1,95	1,37*Δ	1,21/1,55
CD16+	21	21/22	18*	16/19	14*Δ	12/16
CD22+	20	19/21	22	18/27	15*Δ	11/18

Примечания: *- (p<0,001) при сравнении показателей у лиц с БА и контрольными; Δ (p<0,001) - при сравнении показателей у лиц с БА и БА с СД 2-го типа.

Уровень натуральных киллеров CD16 + у пациентов I группы был ниже, чем в контрольной группе, в 1,2 раза (p <0,001). У больных II группы значения CD16 + лимфоцитов были достоверно в 1,5 раза ниже контрольных, в 1,3 раза (p <0,001) ниже, чем в первой группе.

Показатель Т-хелперов у больных I группы оказался ниже, чем у здоровых лиц, в 1,1 раза (p <0,001). Значения CD4+-лимфоцитов у пациентов II группы, были самыми низкими среди всех исследованных: Me - 30% по сравнению с больными I группы (Me = 36%).

Следует отметить, что низкий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов был выявлен у больных БА (I группы): он был достоверно ниже по сравнению не только с контрольным, но и с аналогичными у больных II группы. Однонаправленное снижение количества CD4 + - и CD8 + лимфоцитов у пациентов с БА привело к отсутствию изме-

нений в иммунорегуляторных индексах по сравнению с контрольной группой. Соотношение CD4/CD8 оказалось достоверно пониженным по сравнению с лицами I группы в 1,3 раза (p <0,001).

Количество CD22 + лимфоцитов в крови больных I группы не отличалось от аналогичного в контрольной группе. У пациентов II группы содержание в крови CD22+-лимфоцитов было сниженным при сравнении с контрольным, в 1,3 раза, аналогичным в первой группе в 1,5 раза (p <0,001).

Таким образом, несмотря на отсутствие изменений в количестве лимфоцитов периферической крови, у всех пациентов отмечались значительные сдвиги в количестве и составе иммунокомпетентных клеток. Выявленные изменения показателей клеточного иммунитета у больных БА характеризуют начальные проявления формирования вторичного иммунодефицита: при неизменном содержании общей популяции иммунокомпетентных клеток в крови больных и нормальном значении соотношения CD4/CD8, были отмечены снижение количества натуральных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Эти данные, в основном, совпадают с характерными чертами иммунного статуса при БА, полученными в других исследованиях [4, 5]. Количество В-лимфоцитов у лиц с БА сохранялось в пределах нормы.

Таблица 2

Содержание IgE в сыворотке крови обследованных пациентов с БА

Показатель, МЕ/мл	Контрольная группа (n=21)		БА (n=61)		БА, сочетанная с СД 2-го типа (n=154)	
	Ме	Процентили 25/75	Ме	Процентили 25/75	Ме	Процентили 25/75
IgE	60	50/65	140*	120/170	64 $^{\Delta}$	46/84

Примечания: *- (p<0,001) при сравнении показателей у лиц с БА и контрольной группы; $^{\Delta}$ (p<0,001) - при сравнении показателей у лиц с БА и БА с СД 2-го типа.

У пациентов с сочетанием БА и СД 2-го типа выявлялись самые глубокие изменения клеточного иммунитета со снижением всех изученных показателей и наиболее выраженным уменьшением иммунорегуляторного индекса. Несмотря на то, что патогенетической связи между БА и СД 2-го типа выявлено не было [3], их сосуще-

ствование привело к формированию индуцированной вторичной недостаточности клеточного иммунитета [7], что, по-видимому, служит предпосылкой для поиска путей иммунокоррекции.

При анализе концентрации IgE в крови пациентов с БА отмечалось повышение его значений (табл. 2), в среднем, в 2,3 раза по сравнению с контрольными значениями (соответственно Me 140 пг/мл и 60 единиц), что, при отсутствии изменений в количестве CD22+-клеток, отражает их сохраненную активность.

При БА, сочетанной с СД 2-го типа, значения IgE не отличались от контрольных. Следовательно, при сопутствующем СД 2-го типа у больных БА отмечались не только клеточный иммунодефицит, что отмечено при исследованиях влияния СД как коморбидного заболевания на иммунный статус пациентов с другой патологией [9], но и угнетение продукции IgE В-лимфоцитами, что, очевидно, может способствовать изменению характера иммунного ответа при БА, о чем упоминалось и в других исследованиях [8], и повлечь более раннее формирование осложнений обоих заболеваний.

Выводы

1. При сравнении показателей клинического анализа крови у больных при БА, сочетанной с СД-го 2 типа СОЭ была самой высокой среди всех обследованных лиц при отсутствии изменений в количестве лимфоцитов среди всех групп пациентов.

2. У больных БА и БА в ассоциации с СД 2-го типа отмечается формирование индуцированной вторичной иммунной недостаточности с вовлечением клеточного звена иммунитета.

3. Сопутствующий СД 2-го типа у лиц с БА характеризуется наиболее выраженным снижением показателей клеточного иммунитета по сравнению с больными БА без коморбидности.

4. При БА, сочетанной с СД 2-го типа, количество IgE в крови больных снижено, что может способствовать изменению характера иммунного ответа.

5. Дальнейшие исследования будут направлены на изучение особенностей гуморального иммунного ответа у указанных групп пациентов.

Литература

1. *Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск: РИО ИГИУВа 2011. 305 с. [Belyalov F.I. Treatment of internal diseases in conditions of comorbidity. Irkutsk: RIO IGIUVA 2011. 305 p. (In Russ)].*

2. *Верткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидность – новая патология. Технология её профилактики и лечения. Архив внутренней медицины. 2013; 4: 68–72. [Vertkin A.L., Khovasova N.O. Comorbidity is a new pathology. Technology of its prevention and treatment. Archive of Internal Medicine. 2013; 4: 68–72. (In Russ)].*

3. *Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. Изучение связей между хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сахарным диабетом II типа. Клиническая медицина. 2009;12:40–43. [Kobylyansky V.I., Babajanova G.Yu., Suntsov Yu.I. Studying the connections between chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and type II diabetes mellitus. Clinical medicine. 2009;12:40–43. (In Russ)].*

4. *Лазуткина Е.Л., Лазаренко Л.Л., Бардов В.С. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой. Сб. трудов XXVI Нац. Конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2016:33-34. [Lazutkina E.L., Lazarenko L.L., Bardov V.S. Indicators of humoral and cellular immunity in patients with bronchial asthma. Collection of works of the XXVI National Congress on Respiratory Diseases. Moscow, 2016:33-34. (In Russ)].*

5. *Победьонна Г.П., Ревунова Н.В., Андреєва З.Б. та ін. Показники стану імунної системи хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості. Матер. III Нац. Астма-конгресу: Київ, 2009;1-2:67-70. [Pobedionna G.P., Revunova N.V., Andreeva Z.B. and others Indicators of the immune system of patients for bronchial asthma of various levels of severity. Mater. III National Asthma Congress: Kiev, 2009;1-2:67-70. (In Ukr.)].*

6. *Приступа Л.Н. Взаємне обтяження. Сучасне уявлення про взаємозв'язок бронхіальної астми та компонентів метаболічного синдрому. Ліки України. 2005;7/8 (96–97):28–30. [Pristupa L.N. Mutually tight. Current findings about the relationship between bronchial asthma and components of metabolic syndrome. Faces of Ukraine. 2005;7/8(96–97):28–30. (In Ukr.)].*

7. *Скороходкина О.В., Лунцов А.В. Характеристика синдрома вторичной иммунной недостаточности и возможности его коррекции у пациентов в многопрофильном стационаре. Практическая медицина.2012;4(59):132–136. [Skorokhodkina O.V., Luntsov A.V. Characteristics of secondary immune deficiency syndrome and the possibility of its correction in patients in a multidisciplinary hospital. Practical Medicine.2012;4(59):132–136. (In Russ.)].*

8. *Скрипник Н.В. Імунологічні основи метаболічного синдрому. Архів клінічної медицини.2009;1(15):80-84. [Skripnik N.V. Immunological basis of metabolic syndrome. Archives of Clinical Medicine.2009;1(15):80-84. (In Ukr.)].*

9. *Ткаченко П.І. Стан імунологічної резистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу, які потребують хірургічної санації порожнини рота. Укр. стоматологічний альманах. 2009;5:19–23. [Tkachenko P.I. The stage of immunological re-*

sistance in patients with type 2 diabetes, which requires surgical sanitation of the empty mouth. Ukr. dental almanac. 2009;5:19–23. (In Ukr.)].

10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Москва, 2016. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of asthma. Moscow. 2016. (In Russ)].

Резюме

Скиба Т.А., Ярцева С.В. *Особенности иммунного статуса при бронхиальной астме, сопряженной с ожирением или в ассоциации с сахарным диабетом 2-го типа.*

В статье приводятся данные по определению основных показателей клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой (БА) по сравнению с таковыми у пациентов с БА, сочетанной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. У больных БА, а также, БА в ассоциации с СД 2-го типа было выявлено формирование индуцированной вторичной иммунной недостаточности за счет клеточного звена иммунитета. Сочетание БА и СД 2-го типа характеризуется наиболее отчетливыми отрицательными изменениями клеточного иммунитета среди всех исследованных больных. Несмотря на снижение количества В-лимфоцитов, у больных БА сохраняется повышенной. При БА, сочетанной с СД 2-го типа, концентрация IgE оказалась сниженной, что может способствовать изменению характера иммунного ответа у пациентов и повлечь за собой более быстрое формирование осложнений обоих заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, показатели клеточного иммунитета.

Summary

Skiba T.A., Yartseva S.V. *Features of immune status in bronchial asthma, combined with obesity or in association with diabetes type 2.*

The article consist of determination of the key parameters of cell immunity in patients with bronchial asthma (BA) compared to those in patients with asthma associated with type 2 diabetes mellitus (DM). In patients with asthma, as well as in asthma, in association with type 2 DM was marked the formation of induced secondary immune deficiency at the expense of cellular levels of immunity. The combination of asthma and type 2 diabetes is characterized by the most expressive negative changes in cellular immunity among all patients, who was studied. Despite the decrease in the number of B-lymphocytes, in patients with asthma, their function on IgE production is kept high. In BA, combined with type 2 DM, IgE concentracion was reduced, which may contribute to the change in the nature of the immune response in patients and lead to a more rapid formation of complications of both disaeses.

***Key words*:** bronchial asthma, type 2diabetes mellitus, obesity, parameters of cell immunity.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, О.А. Приколота, А.В. Приколота, Е.С. Михайличенко, И.А. Аршавская, Я.А. Совпель

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

Введение

Артериальная гипертония (АГ), как и сахарный диабет (СД), составляют растущую всеобщую проблему современного здравоохранения [1]. Считают, что около 50% пациентов с СД 2 типа имеют АГ, при этом, примерно у 20 % людей с АГ фиксируется СД [2]. Недавнем в одном регистре отмечено, что у пациентов с СД 2 типа уровни артериального давления (АД) выше 140 / 90 мм рт.ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов были в 71% случаев [3]. Риск возникновения АГ у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза выше, чем у лиц без СД; примерно во столько же раз наличие АГ повышает риск возникновения СД 2 типа [4]. АГ и СД взаимно ухудшают течение друг друга: с одной стороны, наличие АГ значимо увеличивает вероятность возникновения диабетических макро- и микрососудистых осложнений (включая диабетические ретинопатию и нефропатию); с другой стороны, СД 2 типа (классический независимый фактор сердечно-сосудистого риска) почти в 2 раза повышает риск осложнений, присущих АГ [5]. Обсуждаются особенности АГ у больных с СД 2 типа [6]. Мнения по этому вопросу сильно разнятся. Некоторые исследователи обращают внимание на то, что характер АГ у таких лиц в общем близок к таковому у людей без СД и существенных особенностей не имеет [7]. При этом, другие специалисты отмечают целый ряд моментов, отличающих больных с АГ в комбинации с СД 2 типа от общей популяции пациентов с АГ. К таким, самым характерным для сочетания СД 2 типа с АГ, особенностям могут относиться склонность к солечувствительности, более частое нарушений циркадного ритма АД, изолированная систолическая АГ (ИСАГ), резистентная АГ (РАГ), комбинация с альбуминурией, эпизоды ортостатической гипотонии [8].

Цель исследования определение частоты встречаемости резистентной АГ (РАГ) и изолированной систолической АГ (ИСАГ) у пациентов с СД 2 типа и АГ, выявление их клинико-лабораторных и инструментальных особенностей, а также особенностей поражения органов-мишеней.

Материал и методы исследования

В исследование включили 131 больного СД 2 типа и АГ, среди них было 60 (45,8%) мужчин и 71 (54,2%) женщина, средний возраст составлял 73,9 ± 11,7 года. Диагноз АГ, ее степень и стадию определяли в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества и Европейского Общества Кардиологов [1, 9]. Симптоматическую АГ исключали общепринятыми методами у всех пациентов. На основании отечественных и международных рекомендаций, устанавливали диагноз ИСАГ, если уровни систолического АД (САД) во время измерения в кабинете врача были выше 140 мм рт.ст., а значения диастолического АД (ДАД) – менее 90 мм рт.ст.; и систоло-диастолической АГ, для которой показатели САД были >140 мм рт.ст., а величины ДАД – > 90 мм рт.ст. РАГ выявляли если у пациента вопреки изменения образа жизни (включая ограничение поваренной соли) и приему трех классов гипотензивных препаратов (комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы, блокатора кальциевых каналов и тиазидоподобного диуретика, в достаточных дозах) не удавалось достичь целевых цифр АД (130-139 / 80-89 мм рт.ст.) [1, 9, 10].

Всем больным выполняли стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования. Применяли анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдова. Для измерения индексов базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток островков поджелудочной железы использовали метод HOMA (homeostasis model assessment), с подсчетом индексов HOMA-IR и HOMA-B по принятым методикам. Всем пациентам проводили амбулаторное мониторирование АД (АМАД, Кардиотехника-04-АД-3М и Кардиотехника-4000-АД, обе – «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург, Россия), с определением категорий циркадного ритма АД: «dipper» - с нормальной степенью снижения АД ночью, а также 3 категории с патологическими циркадными ритмами - «non-dipper», «over-dipper» и «night-peaker» [11]. Всем

проводили эхокардиографические исследования (аппараты «Xario SSA-660A», Toshiba, Япония и Canon Aplio 500, Canon, Япония), с установлением наличия гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и его систолической и диастолической дисфункций, а также их типов в соответствии с общепринятыми рекомендациями [12]. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), а также реакцию плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) оценивали с помощью аппарата «Xario SSA-660A», Toshiba, Япония с датчиком 8-13 МГц. Статистическую обработку [13] проводили с помощью программы STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011 г.). Средние величины представляли, как M ± стандартное отклонение, категориальные данные представляли в виде процентов (%). Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

У наблюдавшихся пациентов АГ 1 степени была у 24 (18,3 %), 2 степени – у 66 (50,4%) и 3 степени – у 41 (31,3%). У 92 (70,2%) пациентов наблюдалась II стадия АГ и у 39 (29,8%) – III стадия. Больные страдали АГ в среднем 7,8 ± 2,5 года. У 63 (48,1%) пациентов наблюдалась хроническая ишемическая болезнь сердца, среди которых у 26 (19,8%) в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Ранее перенесенные мозговые инсульты были у 17 (12,9%) больных. У 31 (23,7%) пациента была представлена хроническая сердечная недостаточность II-III функциональных классов, в том числе с низкой (<40%) фракцией выброса (ФВ) ЛЖ – у 18 (13,7%) больных. Систоло-диастолическая АГ наблюдалась в 75 (57,3%) случаях, ИСАГ – у 56 (42,7%) больных. Существенное количество пациентов с ИСАГ можно объяснить их возрастом (эта АГ чаще выявляется именно у пожилых больных) и, возможно, наличием у них СД 2 типа (для которого ИСАГ рассматривается некоторыми исследователями как более распространенная в сравнении с лицами с АГ и без СД) [14]. В 54 (41,2%) случаях имела место РАГ, и у 31 (23,7%) больных РАГ комбинировалась с ИСАГ, а у 23 (17,6%) пациентов – с систоло-диастолической АГ. Обращает на себя внимание высокая частота РАГ у наблюдавшихся больных. В литературе, количество пациентов с РАГ среди лиц с АГ в целом составляет в среднем 10% [15], вместе с тем у наблюдавшейся группы больных с АГ и СД 2 типа она была в 4 раза больше. В какой-то мере это объясняется относительной тяжес-

тью пациентов (часто требовавших госпитализации), включенных в данное исследование. Однако, возможно такая высокая встречаемость РАГ у обследованных больных демонстрирует также одну из характерных особенностей АГ при СД 2 типа, что согласуется с мнением других исследователей [8, 11,16].

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с СД 2 типа, имеющих ИСАГ и систоло-диастолическую АГ, абсолютное количество больных (%)

Показатели	Систоло-диастолическая АГ (n=75)	ИСАГ (n=56)
Мужчины	32 (42,3)	28 (50,0)
Возраст ≥ 75 лет	25 (33,3) #	30 (53,6)
Давность СД 2 типа ≥ 10 лет	26 (34,7) #	29 (51,8)
HbA_1C ≥ 8%	19 (25,3) #	26 (46,4)
Индекс HOMA-IR ≥ 4	32 (42,7) #	34 (60,7)
Индекс HOMA-B < 60	13 (17,3) #	28 (50,0)
Циркадный ритм АД – «dipper»	15 (20,0) #	2 (3,6)
Циркадный ритм АД – «non-dipper»	35 (46,7)	25 (44,6)
Циркадный ритм АД – «over-dipper»	15 (20,0) #	20 (35,7)
Циркадный ритм АД – «night-peaker»	8 (10,7) #	14 (25,0)
Выраженная гипертрофия ЛЖ	21 (28,0) #	30 (53,6)
Диастолическая дисфункция ЛЖ 2 и 3 типов	9 (12,0) #	29 (51,8)
ФВ ЛЖ < 40%	11 (14,7)	7 (12,5)
ТКИМ ОСА > 1,5 мм	12 (16,0) #	33 (58,9)
Нарушения ответа ПА в пробе с РГ	55 (73,3)	42 (75,0)
Альбуминурия	38 (50,7)	25 (44,6)
СКФ <60 мл/мин	6 (8,0) #	27 (48,2)
Диабетическая ретинопатия	46 (61,3) #	44 (78,6)

Примечание. # - различия между группами достоверны, p<0,05.

В таблице 1 показана характеристика пациентов с СД 2 типа, имеющих ИСАГ и систоло-диастолическую АГ. Из таблицы видно, что доля мужчин, больных с альбуминурией, с категорией «non-dipper» при АМАД, с нарушенным ответом ПА в пробе с РГ и больных с уровнем ФВ ЛЖ <40% между группами с систоло-ди-

астолической АГ и с ИСАГ значимо не отличались, все p> 0,05. В том числе, среди пациентов с ИСАГ по сравнению с группой систоло-диастолической АГ, статистически значимо более высокими оказалось количество больных в возрасте ≥ 75 лет (соответственно 53,6 против 33,3%), с давностью диабета ≥ 10 лет (51,8 против 34,7%), уровнем гликированного гемоглобина (HbA_1C) ≥ 8% (46,4 против 25,3%), индекса HOMA-IR ≥ 4 (60,7 против 42,7%), индекса HOMA-B < 60 (50,0 против 17,3%), с выраженной гипертрофией ЛЖ (53,6 против 28,0%), с категориями «dipper» (3,6 против 20,0%), «over-dipper» (35,7 против 20,0%) и «night-peaker» (25,0 против 10,7%) при АМАД, с диастолической дисфункцией ЛЖ 2 и 3 типов (51,8 против 12,0%), с ТКИМ ОСА > 1,5 мм (58,9 против 16,0%), с уровнями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин (48,2 против 8,0%), а также с диабетической ретинопатией (78,6 против 61,3%), все p < 0,05.

Подобная высокая частота поражения органов-мишеней (гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ, утолщение ТКИМ ОСА и снижение СКФ) у пациентов с ИСАГ в сравнении с систоло-диастолической АГ, определенная в данной работе, вероятно связана с тем, что у больные с ИСАГ были более пожилыми, имели большую длительность СД и не такую удовлетворительную его компенсацию [5, 8]. Вместе с этим высокие уровни пульсового АД у этих пациентов (в среднем 57,8 ± 9,3 против 89,6 ± 9,9 мм рт.ст., p <0,05) могут быть самостоятельным отрицательным фактором, который увеличивает механическую нагрузку на эндотелий сосудов, скомпрометированный метаболическими нарушениями, присущими СД, и ухудшать повреждения органов при комбинации ИСАГ с СД 2 типа [12, 14].

В таблице 2 показана сравнительна характеристика больных с СД 2 типа в зависимости от наличия РАГ или АГ без резистентности к гипотензивному лечению.

В этих группах пациентов не было существенных различий между больными мужского пола, с индексом HOMA-B <60, с категориями «over-dipper» и «night-peaker» при АМАД, с ФВ ЛЖ < 40%, а также с диабетической ретинопатией, все p > 0,05.

Наряду с этим по другим признакам группы значимо отличались. К примеру, у пациентов с РАГ по сравнению с больными с АГ без резистентности к гипотензивному лечению достоверно выше было количество лиц в возрасте ≥ 75 лет (соответственно 61,1 про-

тив 28,6%), с давностью диабета ≥ 10 лет (75,9 против 18,2%), уровнем HbA_1C ≥ 8% (59,3 против 16,9%), индекса HOMA-IR ≥ 4 (64,8 против 40,3%), с выраженной гипертрофией ЛЖ (64,8 против 20,8%), с категориями «dipper» (3,7 против 19,5%) и «non-dipper» (57,4 против 37,7%) при АМАД, с диастолической дисфункцией ЛЖ 2 и 3 типов (48,1 против 15,6%), с ТКИМ ОСА > 1,5 мм (50,0 против 23,4%), с нарушенным ответом ПА в пробе с РГ (94,4 против 59,7%), с альбуминурией (66,7 против 35,1%) и с уровнями СКФ < 60 мл/мин (46,3 против 10,4%) (p<0,05 для всех сравниваемых пар признаков).

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с СД 2 типа с РАГ и с АГ без резистентности к гипотензивной терапии (абс., %).

Показатели	АГ без резистентности (n=77)	РАГ (n=54)
Мужчины	31 (40,3)	29 (53,7)
Возраст ≥ 75 лет	22 (28,6) #	33 (61,1)
Давность СД 2 типа ≥ 10 лет	14 (18,2) #	41 (75,9)
HbA_1C ≥ 8%	13 (16,9) #	32 (59,3)
Индекс HOMA-IR ≥ 4	31 (40,3) #	35 (64,8)
Индекс HOMA-B < 60	22 (28,6)	19 (35,2)
Циркадный ритм АД – «dipper»	15 (19,5) #	2 (3,7)
Циркадный ритм АД – «non-dipper»	29 (37,7) #	31 (57,4)
Циркадный ритм АД – «over-dipper»	20 (25,9)	15 (27,8)
Циркадный ритм АД – «night-peaker»	14 (18,2)	8 (14,8)
Выраженная гипертрофия ЛЖ	16 (20,8) #	35 (64,8)
Диастолическая дисфункция ЛЖ 2 и 3 типов	12 (15,6) #	26 (48,1)
ФВ ЛЖ < 40%	12 (15,6)	6 (11,1)
ТКИМ ОСА > 1,5 мм	18 (23,4) #	27 (50,0)
Нарушения ответа ПА в пробе с РГ	46 (59,7) #	51 (94,4)
Альбуминурия	27 (35,1) #	36 (66,7)
СКФ <60 мл/мин	8 (10,4) #	25 (46,3)
Диабетическая ретинопатия	52 (67,5)	38 (70,4)

Примечание. # - различия между группами достоверны, p <0,05.

Данные результаты о выраженной распространенности у больных с РАГ сердечно-сосудистых и почечных поражений нахо-

дят сходство с результатами нескольких исследователей [10, 12]. В то же время, некоторые специалисты отрицают наличие при СД 2 типа связи между устойчивостью АГ к терапии и гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ (возможно обусловленной разнородностью и относительно небольшим количеством обследованных пациентов) [15]. С нашей точки зрения, очень интересным является то, что менее благоприятные в гемодинамическом отношении варианты АГ (ИСАГ с высоким пульсовым АД и РАГ с устойчиво повышенными уровнями АД) демонстрируют в данной работе непосредственную связь с другими факторами сердечно-сосудистого риска (более высокие уровни глюкозы крови, инсулинорезистентность, возраст, давность СД, патологические циркадные ритмы АД). По мнению некоторых экспертов, при АГ (и особенно в комбинации с СД 2 типа) классические и дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска постоянно обладают существенной склонностью к формированию различных многокомпонентных сочетаний с формированием «кластеров высокого сердечно-сосудистого риска», существенно увеличивающих вероятность возникновения и прогрессирования поражения органов-мишеней [14, 16]. При такой комбинации, как СД и АГ, в образовании таких «кластеров» принимают участие различные и непосредственно связанные между собой патофизиологические механизмы, включая генетическую предрасположенность, метаболические нарушения (инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликирования, липотоксичность, глюкозотоксичность), эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, активация провоспалительных, протромботических и профибротических факторов, и др. [2, 3, 11, 15].

Выводы

У пациентов с СД 2 типа частота выявления ИСАГ составила 42,7%, РАГ – 41,2%. Эти варианты АГ были выявлены у более пожилых пациентов, с большей давностью СД, с менее удовлетворительной его компенсацией, с большей инсулинорезистентностью. ИСАГ по сравнению с систоло-диастолической АГ и РАГ по сравнению с АГ без резистентности к лечению чаще выделялись нарушенными циркадными ритмами АД. При ИСАГ и РАГ отмечены более высокое количество пациентов с поражениями органов-мишеней, в том числе структурно-функциональными, сердечно-сосудистыми нарушениями, альбуминурией, снижени-

ем функции почек и (для ИСАГ) ретинопатией. Определение особенностей АГ при СД 2 типа может быть полезным в плане выбора лечебной тактики, отличающейся не только гипотензивными эффектами, но и дополнительными органопротекторными свойства и благоприятным влиянием на прогноз.

Литература

1. *Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020;17(1):7–45. [Chazova I.E., Shestakova M.V., Zhernakova Yu.V. et al. Russian Medical Society on Arterial Hypertension. Recommendations for the management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders and type 2 diabetes mellitus. Systemic hypertension. 2020;17(1):7–45. (In Russ)].*
2. *Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2021.222 с. [Dedova I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. M.; 2021.222 p. ISBN 978-5-6043776-5-9. doi: 10.14341/DM12802. (In Russ)].*
3. *Бабкин А.П. Оптимизация лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Системный анализ и управление в биомедицинских системах.2020;19(4):37−41. [Babkin A.P. Optimization of treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus. System analysis and control in biomedical systems.2020;19(4):37−41. (In Russ)].*
4. *Багрий А.Э., Приколота О.А., Аршавская И.А. и др. Артериальная гипертония и сахарный диабет 2 типа (обзор литературы). Медико-социальные проблемы семьи.2021;26(3):131-140. [Bagriy A.E., Prikolota O.A., Arshavskaya I.A. and others. Arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (literature review). Medical and social problems of the family.2021;26(3):131-140. (In Russ)].*
5. *Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г. и др. Синдром метаболических нарушений и его коррекция у больных коморбидной кардиальной патологией. Университетская клиника.2018;1(26):46–53. [Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Gavrilyak V.G. et al. Syndrome of metabolic disorders and its correction in patients with comorbid cardiac pathology. University Clinic.2018;1(26):46–53. (In Russ)].*
6. *Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив.2022:640 с. [Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Oprishchenko A.A. and others. Diabetes mellitus: a guide for doctors. Donetsk: RB Pozitiv.2022: 640 p. (In Russ)].*

7. *Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. Москва, Гэотар-Медиа. 2021:224 с. [Petri A., Sabin K. Visual medical statistics. Moscow, Geotar-Media. 2021:224 p. (In Russ)].*

8. *American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S144–S174.*

9. *Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et all. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2018;71:e127–248.*

10. *Cosentino F.G.P.J., Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2019;00:1-69.*

11. *Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75:1334-1357.*

12. *Oliveros E., Patel H., Kyung S. et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. Clin. Cardiol. 2020;43 (2):99–107.*

13. *Al-Makki A., DiPette D., Whelton P.K. et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. Hypertension. 2022;79(1):293–301.*

14. *Kaplan N.M., Victor R.G. Kaplan's clinical hypertension. 11th Edition.-2015.-Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.- Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. 2015:469 p.*

15. *Lamprea-Montealegre J.A., de Boer I.H. Reevaluating the evidence for blood pressure targets in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2018;41:1132–1133*

16. *Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E. et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet. 2015;385:2047–2056.*

Резюме

Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота О.А., Приколота А.В., Михайличенко Е.С., Аршавская И.А., Совпель Я.А. *Особенности артериальной гипертонии у больных с сахарным диабетом 2 типа.*

Цель – определение частоты встречаемости резистентной АГ (РАГ) и изолированной систолической АГ (ИСАГ) у пациентов с СД 2 типа и АГ, выявление их клинико-лабораторных и инструментальных характеристик и поражения органов-мишеней. Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 131 больных с АГ в сочетании с СД 2 типа. Выделяли ИСАГ, систо-

ло-диастолическую АГ и РАГ. Проводили стандартные общеклинические, биохимические лабораторные исследования, амбулаторное мониторирование АД, дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, а также пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии. Результаты. У пациентов с СД 2 типа частота выявления ИСАГ составила 42,7%, РАГ – 41,2%. У лиц с ИСАГ в сравнении с систоло-диастолической АГ частота поражения органов-мишеней была выше. ИСАГ с высоким пульсовым АД и РАГ демонстрировали взаимосвязь с другими факторами сердечно-сосудистого риска – высокими уровнями гликемии, инсулинорезистентностью, возрастом, давностью СД, патологическими циркадными ритмами АД. Выводы. При ИСАГ и РАГ отмечено большее количество пациентов с поражением органов-мишеней. Определение характера АГ при СД 2 типа может помочь в выборе лечебной тактики, имеющей не только гипотензивные эффекты, но и дополнительные органопротекторные свойства и благоприятное влияние на прогноз.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, изолированная систолическая артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия

Summary

Bagriy A.E., Shchukina E.V., Prikolota O.A., Prikolota A.V., Mikhailichenko E.S., Arshavskaya I.A., Sovpel Ya.A. *Features of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes.*

The aim is to determine the incidence of resistant hypertension (RAH) and isolated systolic hypertension (ISAH) in patients with type 2 diabetes and hypertension, to identify their clinical, laboratory and instrumental characteristics and target organ damage. Materials and research methods. 131 patients with hypertension in combination with type 2 diabetes were under observation. Allocated ISAH, systolic-diastolic AH and RAH. Standard general clinical, biochemical laboratory tests, ambulatory blood pressure monitoring, duplex scanning of extracranial arteries, and a test with reactive hyperemia of the brachial artery were performed. Results. In patients with type 2 diabetes, the incidence of ISAH was 42.7%, RAH - 41.2%. In persons with ISAH, compared with systolic-diastolic hypertension, the incidence of target organ damage was higher. Less hemodynamically favorable AH (ISAH with high pulse BP and RAH) demonstrated an association with other cardiovascular risk factors (high glycemic levels, insulin resistance, age, duration of DM, abnormal circadian BP rhythms). Conclusions. With ISAH and RAH, a greater number of patients with damage to target organs were noted. Determining the nature of hypertension in type 2 DM can help in choosing a treatment strategy that has not only hypotensive effects, but also additional organ-protective properties and a favorable effect on the prognosis.

Key words: type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, isolated systolic arterial hypertension, resistant arterial hypertension.

УДК 616.381-007.43-089.844-06

ОСЛОЖНЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ГЕРНИОРАФИИ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

Е.Р. Балацкий, С.А. Воронин
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Эпидемиология, факторы риска и классификация вентральных и послеоперационных грыж

Проблема лечения послеоперационных и вентральных, паховых и рецидивных грыж появилась одновременно с прогрессом в хирургии брюшной полости и по настоящее время остаётся одной из наиболее распространённых, острых и актуальных проблем для хирургов. Послеоперационные вентральные грыжи в настоящее время рассматриваются не как локальный патологический процесс, а как сложное, многоплановое заболевание, представляющее серьёзную проблему. Лечение пациентов с вентральными грыжами (далее ВГ), послеоперационными грыжами (далее ПГ), паховыми и рецидивными паховыми грыжами является актуальной проблемой современной герниологии. По данным национальных герниологических регистров США и стран Европейского Союза, в структуре всех грыж брюшной стенки ВГ (пупочные, эпигастральные, гипограстральные, спигелиевой линии и др.) встречаются в 28-67 % случаев, ПГ – в 33-72 % случаев [1, 2]. В Российской Федерации грыжи передней брюшной стенки встречаются у 20,9 % населения, из них пупочные – у 10,2 %, ПГ – у 2,4% населения [3]. Послеоперационные вентральные грыжи (ПОВГ) занимают второе место по частоте встречаемости после паховых грыж. Несмотря на стремительное развитие малоинвазивных технологий в абдоминальной хирургии, частота возникновения ПОВГ после плановых операций достигает, по данным разных авторов, 4,0-18,1 %, а после ургентных - 18,1-58,7 % [22]. В Российской федерации ежегодно выполняется более 200 тысяч грыжесечений, а в мире эта цифра составляет свыше 20 миллионов вмешательств. В среднем от 5 до 25 % грыжесечений выполняется в экстренном порядке, летальность при этом может достигать 3 %.

Во всем мире лечение пациентов с ВГ и ПГ является социально-

экономической проблемой, так как требует больших временных и материальных затрат. Ежегодно в США на лечение этих больных тратится 3,2 миллиарда долларов [4]. Во Франции средняя стоимость лечения одного пациента с ВГ равна около 6,5 тысяч евро. Более того, при наличии сопутствующих тяжёлых коморбидных заболеваний средняя стоимость лечения пациента с ВГ увеличивается почти в два раза. По Российской Федерации аналогичных данных не найдено.

Среди доказанных факторов риска развития ВГ наибольшее значение имеют мужской пол, отягощённая наследственность, тяжёлый физический труд, наличие хронических запоров, а также ожирение. Кроме того, риск появления грыжи увеличиваются с возрастом, а в 50-60 лет достигает 9,3 % случаев [5].

ПГ являются одним из самых частых осложнений операций на органах брюшной полости и по разным данным встречаются в 20 % случаев, а у пациентов высокого риска (наличие системной дисплазии соединительной ткани, аневризмы брюшного отдела аорты и др.), даже при благоприятном течении послеоперационного периода – в более чем 35% случаях [6].

Осложнения герниопластики приводят к увеличению послеоперационного койко-дня и амбулаторного периода долечивания, резкому возрастанию материальных затрат на лечение. Лечение поздних осложнений аллогерниопластики (послеоперационных свищей, отторжений сетчатого импланта) требует неоднократных дополнительных госпитализаций и курсов амбулаторного лечения.

Современные способы герниорафии

Многолетний опыт использования для закрытия грыжевых дефектов исключительно местных тканей (в основном методики с созданием дубликатур тканей и сопоставления краёв апоневроза) продемонстрировал разочаровывающие результаты – от 25 до 60% рецидивов при наблюдении за больными более 5 лет. Лишь при операциях по поводу грыж малых размеров (грыжевые ворота 5 см в диаметре) количество неудачных пластик не превышает 10% [7].

Смена концепции в герниологии, когда основой выполнения любой герниопластики стал принцип сшивания тканей «без натяжения» с использованием замещающих протезов в корне изменил условия заживления раны. При этом сохраняется нормальная микроциркуляция в адаптируемых тканях благодаря отсутствию сквозных швов и сосудистого спазма при минимальном натяжении

тканей и связанного с ним болевого синдрома. Этим обеспечиваются оптимальные условия для заживления раны, и предотвращается прогрессирование дистрофических процессов в тканях.

Внедрение в клиническую практику сетчатых эндопротезов изменило и тактику оперативного лечения послеоперационных вентральных грыж. Методы пластики, основанные на имплантации синтетических материалов, позволили значительно снизить процент рецидивов грыжи и добиться существенного улучшения результатов лечения. Протезирование передней брюшной стенки позволяет устранять практически любые грыжи независимо от их размеров и анатомического состояния тканей, даёт возможность расширить показания к операции у больных с сопутствующей патологией [8].

Однако и протезная герниопластика не лишена своих недостатков. К наиболее частым осложнениям относятся ретенционные, явление редукции протеза, сморщивание (shrinking) полипропиленовых сеток, инфицирование. Основными причинами неудовлетворительных результатов являются тактические и технические ошибки при фиксации импланта, развитие раневых осложнений, наличие сопутствующих заболеваний, оказывающих неблагоприятное влияние на течение послеоперационного периода.

Основные виды раневых осложнений при аллопластике

Снижение тканевой реакции при создании современных сетчатых имплантов достигается в основном двумя способами: облегчением сеток за счёт уменьшения диаметра мононитей и за счёт введения в состав протеза волокон из синтетических рассасывающихся полимеров [24].

В настоящее время наиболее доступны имплантаты из изотактического кристаллического стереоизомера полипропилена, синтетического линейного полиолефина $(C_3H_6)_n$ под фирменным названием Prolene, Trelex, Composix, монофиламентный Surgipro, и др. [9, 10].

При ВГ и ПГ открытые методы протезирования из традиционного доступа разделяются на три группы: это комбинированная пластика с надапоневротической позицией протеза – «Onlay», комбинированная пластика с предбрюшинным или подмышечным расположением протеза – «Sublay», закрытие дефекта брюшной стенки только синтетическим материалом с фиксацией его к краям тканей в зоне бывших грыжевых ворот – «Inlay». При паховых грыжах стандартом является пластика по Лихтенштейну.

В резолюции, принятой на X научной конференции «Актуальные вопросы герниологии» (г. Москва, 2013), рекомендовано в качестве метода выбора при оперативном лечении ПОВГ использовать технику sublay, способ inlay следует применять при невозможности выполнения sublay, а операцию onlay стоит рассматривать как способ резерва и использовать её при невозможности дифференцировки анатомических структур брюшной стенки.

Использование сетчатых имплантатов в хирургии грыж передней брюшной стенки достоверно увеличивает риск развития отдельных локальных раневых осложнений после герниопластики [11]. Выделяют инфекционные и неинфекционные раневые осложнения.

По определению ВОЗ (2017), инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) – это инфекция, возникающая в области хирургического разреза, пространства или органа не позднее 30 дней после операции при отсутствии имплантата или в течение 90 дней при его наличии. ИОХВ подразделяются на две группы: инфекция в области разреза и инфекция органа или полости. ИОХВ разреза в свою очередь разделяются на инфекцию, вовлекающую только кожу и подкожную клетчатку (поверхностные ИОХВ), и инфекцию, вовлекающую глубокие мягкие ткани в месте разреза (глубокие ИОХВ) [12]. Данная классификация ВОЗ коррелирует со степенями инфицированности ран (CDC, США): I класс – чистая рана, II класс – условно-инфицированная рана, III класс – инфицированная рана, IV класс – загрязнённая рана. Примерами в герниологии для I класса может являться плановое грыжесечение, для II класса – повреждение стенки кишки во время адгезиолизиса без попадания содержимого в рану, симультанная холецистэктомия, резекции кишки при ущемлённой грыже или наличие колостомы, для III класса – повреждение стенки кишки во время адгезиолизиса с попаданием содержимого в рану или наличие наружного тонкокишечного свища, для IV класса – перфорация ущемлённой кишки или наличие инфицированного сетчатого имплантата.

Риск развития ИОХВ зависит от коморбидного фона пациента (увеличивается у пациентов с сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями, а также ожирением) и локализации грыжевого дефекта. В частности, наличие у пациента сахарного диабета приводит к увеличению риска развития раневых осложнений на 20%.

Так, в метаанализе M.T. Nguyen с соавт. (2014) частота ИОХВ у пациентов в группе герниопластики с использованием сетчатых имплантатов составила 7,3% случаев, при герниопластике местными тканями – 6,6% случаев [13]. Более того, на частоту ИОХВ влияет место расположения сетчатого имплантата относительно слоёв передней брюшной стенки. В метаанализе J. Holihan с соавт. (2016) наибольшая частота ИОХВ была для inlay способов размещения импланта и составила 31,3% случаев, для onlay – 16,9% случаев, для sublay – 3,7% случаев, и для intraperitoneal onlay mesh (IPOM) – 16,7% случаев. Важно отметить, что частота рецидивов в исследуемых группах была схожа и составила 30,2% случае для inlay, 16,5% случаев – для onlay, 14,7% случаев – для IPOM и 7,0% случаев – для sublay. Результаты схожи с данными других исследований [14, 15].

По данным ряда авторов, раневыми осложнениями аллогенной имплантации в переднюю брюшную стенку могут являться серома, длительная лимфорея, гематома, инфильтрат раны, нагноение, расхождение и некроз краёв раны, инфаркт подкожно-жировой клетчатки, киста импланта, гранулёмы, лигатурные свищи и отторжение импланта [23].

В резолюции, принятой на VII научной конференции «Актуальные вопросы герниологии» (г. Москва, 2010), чётко было указано, что одним из приоритетных направлений научных исследований в герниологии является совершенствование протезирующих пластик и разработка методов профилактики сером, которые являются самым распространённым осложнением течения послеоперационного периода и встречаются в широких пределах от 0,8% до 60%. Частота образования послеоперационных сером после открытой герниопластики сетчатыми имплантатами достигает 7,7-12,5 % случаев, при герниопластике местными тканями – до 3,8 % случаев, при использовании лапароскопических технологий – до 5,4 % случаев [11, 43]. Для оценки и описания уже сформированных послеоперационных сером членами рабочей группы EHS рекомендована классификация, предложенная S. Morales-Conde (2012), разделяющая все серомы на 4 типа: 0-й – серома без клинических признаков, 1-й – клинически значимая серома длительностью меньше одного месяца, 2-й – серома длительностью более одного месяца, 3-й – серома более 6 месяцев, которая может потребовать лечения и вызывает боли или явления целлюлита, 4-й – серома, требующая

лечения и сопровождающаяся осложнениями (самостоятельное опорожнение, «глубокое» нагноение, рецидив и отрыв имплантата). Серома как инцидент рассматривается при 1-м или 2-м типах, а как осложнение – при 3-м и 4-м типах [44, 45]. В 2012 году Ventral Hernia Working Group представила новую комбинированную переменную для пациентов после герниопластики – осложнения области хирургического вмешательства (Surgical Site Occurrence – SSO), которая включает как ИОХВ, так неинфекционные раневые осложнения (серомы, гематомы, расхождения раны, формирование свищей) [37]. Однако, в связи с тем, что разные авторы в своих работах под термином SSO подразумевают разные осложнения, в настоящее время отсутствует консенсус относительно данного термина [46, 47].

Отдельно целесообразно рассмотреть результаты герниопластики с использованием onlay методик размещения имплантов. По данным мета-анализа E.B. Deerenberg и соавт. (2015) для техники onlay типично до 31% раневых осложнений. В других исследованиях данный показатель составлял 21-42% [26]. Не вызывает удивления, что в некоторых современных руководствах по лечению пациентов с послеоперационными грыжами эта методика вообще не описывается [27]. Если авторы используют данный вариант протезирующей пластики, то применяют специальные технические приёмы, позволяющие по возможности фиксировать кожно-подкожный лоскут к подлежащим структурам, сетке, апоневрозу. По данным Н.В. Александренкова и соавт. (2013) это позволило снизить частоту раневых осложнений с 41,9 до 17,3 %. Аналогичные по смыслу решения, направленные на ликвидацию остаточных полостей в ране, предложены коллегами [28]. Другие исследователи подчёркивают, что важнейшим фактором профилактики раневых осложнений является минимальная мобилизация кожно-подкожного лоскута от апоневроза, поэтому от onlay-техники лучше отказаться. Способ В.И. Белоконева [29] также включает в себя отсепаровку лоскутов и предусматривает контакт сетки с клетчаткой, но имеет существенное отличие от стандартной onlay-техники и успешно применяется, причём в самых сложных случаях. В оригинальной методике сетку располагают не на апоневрозе, а на прямых мышцах живота, которые прекрасно кровоснабжаются, способны активно резорбировать раневой экссудат, являются источниками ангиогенеза в зоне пластики и роста соединительной

ткани вокруг волокон сетки. Этих достоинств стандартная onlay-техника не имеет. Ряд авторов отказываются от полного выделения и иссечения грыжевого мешка, предпочитая выполнить десквамацию его мезотелия и расположить сетку интраперитонеально. При лечении пациентов с большими грыжами особого внимания заслуживает выбор варианта техники разделения компонентов тканей в ситуациях высокого риска развития инфекционных осложнений. Наибольший собственный опыт представлен американскими хирургами: 700 передних сепараций (ACST – anterior components separation technique), из которых 311 подробно проанализировано [30], и 428 последовательно выполненных задних (TAR – transversus abdominis release). Ими, а также авторами других работ [32] продемонстрированы преимущества эндоскопического варианта ACST (11-20,6% раневых осложнений) перед техникой Ramirez (33-34,6%), а также варианта TAR (18,7%). Однако, в последующих метаанализах [32] указанные различия не подтверждены. Частота событий в области хирургического вмешательства составила 21,4% после передней сепарации открытым доступом, 23,7% – после TAR, 20,3% – при выполнении ACST с использованием эндоскопической техники и 16% – после передней сепарации с сохранением перфорирующих сосудов [33]. Предпочтение того или иного варианта разделения компонентов остаётся на усмотрение операционной бригады с учётом опыта, возможностей и особенностей пациента.

Многие из авторов считают, что использование лапароскопических технологий позволяет снизить риск инфицирования раны до 3,6% случаев [16, 17].

Основными источниками инфицирования сетчатого имплантата являются кожные покровы пациента и рук хирурга. В 81 % случаев возбудителем являются *S. aureus* и *S. epidermidis*. Из них в 52% случаев возбудителем будет метициллин-резистентный S. aureus (MRSA). Грамотрицательные микроорганизмы (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli, Acinetobacte* spp., *Enterobacter* spp. и др.) связаны с сопутствующими операциями на органах желудочно-кишечного тракта и встречаются в 17 % случаев [18]. Описаны случаи, связанные с *Candida* spp. и *Mycobacterium* spp.. Необходимо отметить, что абсолютное количество бактерий, которое необходимо для развития клинически значимой ИОХВ при наличии сетчатого имплантата в 10^4 раз меньше, чем для развития ИОХВ кожи [19, 20].

Методы профилактики раневых осложнений при аллопластике

Как один из методов профилактики развития инфекции, для покрытия сетчатого импланта была разработана деструктурируемая матрица на основе поливинилового спирта с антибиотиком цефатоксимом. В эксперименте доказан достоверный антибактериальный эффект, обеспечивающий эффективное подавление микрофлоры в течение 5 суток после имплантации, также отмечена менее выраженная картина воспаления при использовании обработанного импланта в первые недели после операции.

Также, рядом авторов было предложено проводить после пластики грыжевых ворот обработку мягких тканей в операционной ране аргонплазменным коагулятором. При морфологическом исследовании установлено, что после воздействия аргонплазменного коагулятора в подкожной жировой клетчатке из признаков воспаления присутствуют только интерстициальный отёк и очаговые кровоизлияния, в то же время такие характерные для начальной стадии воспаления признаки, как стаз в капиллярах и реакция лейкоцитов, отсутствуют. По данным авторов, использование метода позволило снизить частоту послеоперационных раневых осложнений с 86,8 до 35,7%, в том числе сером с 52,6 до 21,4%.

Помимо этого, существует ряд хирургических методик, способствующих ликвидации «мёртвого пространства» в реконструированной передней брюшной стенке. Большинство хирургов с данной целью отдают предпочтение различным методам шовной фиксации подкожно-жировых лоскутов. Кроме этого, разработан оригинальный способ комбинированной этажной протезирующей пластики с использованием двух сетчатых имплантов, позволяющий отказаться от широкой мобилизации кожно-подкожного лоскута от апоневроза передних стенок влагалищ прямых мышц живота.

Согласно консенсусу группы экспертов Европейского герниологического общества все операции после герниопластики с использованием синтетических имплантов должны заканчиваться вакуумным дренированием раны. Наиболее широко в герниологии используется вакуумный метод дренирования по Редону [25]. Однако, по результатам неоднократно проводимого британскими авторами анализа рандомизированных исследований, касающихся способов дренирования раны после герниопластики, не выявлено убедительных доказательств о связи фактора наличия или отсутствия дренажей в послеоперационном периоде с улучшением результатов лечения пациентов.

Патогенез возникновения гнойных осложнений в отдалённом периоде послеоперационного рубца передней брюшной стенки обусловлен формированием инфицированных биоплёнок эндопротезов. Их формирование на различных катетерах, сетках и эндопротезах суставов имеет небольшую описательную базу, подтверждающую роль биопленкообразования в персистенции хронической инфекции в периимплантных тканях.

Новейшим направлением профилактики гнойно-септических осложнений в ходе протезирующей пластики является предварительная обработка сеток антисептиками и/или антибиотиками ex tempore, то есть непосредственно перед имплантацией. В последние годы опубликован ряд обзоров [34], экспериментальных работ (in vitro и/или in vivo) [35] и клинических исследований, относящихся к данному разделу предупреждений ИОХВ или включающих соответствующие данные. Зарубежные авторы использовали кратковременную экспозицию имплантируемых сеток в 0,05% водном растворе хлоргексидина биглюконата (первый вариант) и в таком же растворе с добавлением 900 мкг/мл аллицина (второй вариант). На агаре in vitro убедительно доказан антибактериальный эффект методики. Во втором варианте продемонстрирована максимальная по диаметру зона подавления роста культуры *Staphylococcus aureus*. В контролируемом эксперименте на кроликах подтверждена эффективность методики, причём здесь также был наилучшим второй вариант профилактики. Примечательно, что использование предварительной обработки эндопротеза не нарушало последующего течения репаративного процесса. Авторы другого исследования [35] in vivo использовали предварительное замачивание имплантируемых эндопротезов в растворе ванкомицина (10 мг/мл) в течение 10 мин в рамках целевой профилактики инфекции MRSA. В работе изучены полиэфирные мультифиламентные сетки и монофиламентные полипропиленовые эндопротезы, композитные и обычные. Эффект деколонизации продемонстрирован на всех сетках. Однако при внимательном рассмотрении результатов эксперимента становится ясным, что проблема таким способом не решается полностью. Применение антибиотика во всех случаях не исключало роста биопленки: 44-50% поверхности мультифиламентных эндопротезов было покрыто стафилококковой биоплёнкой, меньше всего оказалась колонизированной монофиламентная обычная (неком-

позитная) полипропиленовая сетка, но разница её показателей с другими протезами не являлась достоверной. В клинических условиях отечественными учёными применена обработка сетки 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина, но контролируемые результаты по эффективности данной методики остались за рамками приведённой публикации. Авторы и ранее изучали воздействие хлоргексидина на уже сформированные биопленки *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, положительный эффект описан, однако полноценной деструкции плёнок не происходило [36]. В эксперименте обработка хлоргексидином и пронтосаном противоспаечной мембраны из коллагена как компонента композитного эндопротеза с последующей контаминацией культурами *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ингибировала или тормозила рост микроорганизмов, а в опыте с *Pseudomonas aeruginosa* – не препятствовала колонизации. Полученные результаты могут быть лишь с определёнными поправками транслированы в клиническую практику, так как непосредственно после размещения эндопротеза in situ локальные концентрации антибактериальных средств быстро снижаются за счет распределения в окружающих тканях. В работе S. Kathju с соавт. (2015) при помощи конфокальной лазерной сканирующей микроскопии впервые визуально доказано наличие микробных биоплёнок на поверхности сетчатых имплантатов и окружающих их тканей у пациентов с ИОХВ после герниопластики [37]. Формирование биоплёнки на поверхности имплантата начинается с адгезии бактерий к его поверхности и происходит в два этапа. Первый этап является быстрым и обратимым и обусловлен действием физико-химических факторов (гравитация, силы Ван-дер-Ваальса, электростатический заряд, гидрофобность поверхности, хемотаксис и др.). Второй – необратимый опосредован связыванием с белковыми факторами микроорганизма посредством специальных рецепторов, названных MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules – микробные поверхностные компоненты, распознающие адгезивные молекулы матрикса) [38].

Ещё одним методом профилактики послеоперационных осложнений является предоперационное введение пациенту глюкокортикоидов в высоких дозах [39]. В эксперименте показано, что их использование снижает активность провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 и TNF-α, вызывает антипиретический

эффект, повышает концентрацию глюкозы и лейкоцитов крови. Положительные эффекты использования глюкокортикоидов были продемонстрированы в кардиохирургии, открытых и лапароскопических операциях на органах брюшной полости, а также ортопедии [40, 41]. K.K. Jensen с соавт. (2016) впервые доказали, что использование высоких доз глюкокортикоидов в герниологии в рамках протокола fast-track достоверно снижает время госпитализации, интенсивность послеоперационной боли, тошноты и рвоты [42].

Таким образом, до сегодняшнего дня проблема развития осложнений при аллопластической герниорафии остаётся актуальной, требует дальнейшего изучения и разработки мер профилактики, раннего выявления и активного лечения.

Литература

1. *Funk L. M. et al. Current national practice patterns for inpatient management of ventral abdominal wall hernia in the United States Surgical Endoscopy. 2013; 27 (11):4104-4112. doi: 10.1007/s00464-013-3075-4*
2. *Kroese L. F. et al. Primary and incisional ventral hernias are different in terms of patient characteristics and postoperative complications. A prospective cohort study of 4,565 patients. International Journal of Surgery. 2018; 51:114-119. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.01.010*
3. *Кириенко А. И. и др. Распространенность грыж передней брюшной стенки: результаты популяционного исследования. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 8:61-66. [Kirienko A. I. et al. The prevalence of hernias of the anterior abdominal wall: results of a population study. Khirurgiya. Zhurnal them. N.I. Pirogov. 2016;8: 61-66 (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia2016861-66*
4. *Helgstrand F. et al. Establishment and initial experiences from the Danish Ventral Hernia Database. Hernia. 2010;14(2):131-135. doi: 10.1007/s10029-009-0592-0*
5. *Кириенко А. И. и др. Факторы риска развития грыж передней брюшной стенки. Эндоскопическая хирургия. 2017;23(4):40-46. [Kirienko A. I. et al. Risk factors for the development of hernias of the anterior abdominal wall. Endoscopic surgery. 2017;23(4):40-46. (In Russ.)] doi: 10.17116/endoskop201723440-46*
6. *Deerenberg E. et al. A systematic review of the surgical treatment of large incisional hernia. Hernia. 2015;19(1):89-101. doi: 10.1007/s10029-014-1321-x*
7. *Аскерханов Г.Р. Влияние различных способов герниопластики на качество жизни и фертильность пациентов. Новости хирургии. 2018;5:538-546. [Askerkhanov G.R. Influence of various methods of hernioplasty on the quality of life and fertility of patients. News of Surgery. – 2018. – No5. – C.538-546 (In Russ.)].*
8. *Bellón J.M. Revisión de una clasificación de materialesprotésicosdestinados a la reparaciónhemiaria: correlación entre estructura y comportamientoen*

los tejidosreceptores. Revista Hispanoamericana de Hernia. 2017;2(2):49-57. doi: 10.26739/2181-9300

9. Itani K.M.F. Management of Infected Mesh in Ventral Hernias K.M.F. Itani, C.J. Siegert. Hernia Surgery. Springer International Publishing, 2019:387-392. doi: 10.26739/2181-9300

10. Zhu L.M. Mesh implants: An overview of crucial mesh parameters. World journal of gastrointestinal surgery. 2015;7(10):226-236. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i10.226

11. Nguyen M.T. [et al.] Comparison of outcomes of synthetic mesh vs suture repair of elective primary ventral herniorrhaphy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Surgery. 2014; 149(5):415-421. doi: 10.1001/jamasurg.2013.5014

12. Leaper D. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection. Journal of Hospital Infection. 2017;95(2):135-136. doi: 10.1016/j.jhin.2016.12.016

13. Nguyen M. T. et al. Comparison of outcomes of synthetic mesh vs suture repair of elective primary ventral herniorrhaphy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Surgery. 2014;149(5):415-421. doi: 10.1001/jamasurg.2013.5014

14. Booth J. H. et al. Primary fascial closure with mesh reinforcement is superior to bridged mesh repair for abdominal wall reconstruction. J. Am. Coll. Surg. 2013;217 (6):999-1009. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.015

15. Eriksson A. Surgical treatment for giant incisional hernia: a qualitative systematic review. Hernia. 2014;18(1):31-38. doi: 10.1007/s10029-013-1066-y

16. Heniford B. T. et al. Laparoscopic repair of ventral hernias: nine years' experience with 850 consecutive hernias. Annals of Surgery. 2003; 238 (3):391. doi: 10.1097/01.sla.0000086662.49499.ab

17. Carbonell A. et al. The susceptibility of prosthetic biomaterials to infection. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2005;19(3):430-435. doi: 10.1007/s00464-004-8810-4

18. Cobb W. S. et al. Infection risk of open placement of intraperitoneal composite mesh. The American Surgeon. 2009;75(9):762-768. PMID: 19774946

19. Greenberg J. Can infected composite mesh be salvaged? Hernia. 2010;14(6):589-592. doi: 10.1007/s10029-010-0694-8

20. Engelsman A. et al. Morphological aspects of surgical meshes as a risk factor for bacterial colonization. British Journal of Surgery. 2008;95(8):1051-1059. doi: 10.1002/bjs.6154

21. Marshall K.C. Mechanisms of bacterial adhesion at solid-water interfaces. Bacterial Adhesion. Springer, 1985: 133-161 doi: 10.1007/978-1-4615-6514-7_6

22. Щербатых А.В. Современное состояние проблемы хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010;95(4):11-16. [Shcherbatykh A.V. The current state of the problem

of surgical treatment of postoperative ventral hernias. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2010;95(4):11-16. (In Russ.)] doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-2-251-261

23. Михин И.В. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения (обзор литературы). Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014;2 (50):8-16. [Mikhin I.V. Large and giant postoperative ventral hernias: possibilities of surgical treatment (literature review). Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2014;2 (50):8-16. (In Russ.)] doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-3-410-417

24. Егиев В.Н. Грыжи. М.: Медпрактика. 2015. 480 с. [Egiev V.N. Voskresensky P.K. Hernias. M.: Medpraktika. 2015. 480 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-98803-336-3

25. Мухтаров З.М. Профилактика раневых послеоперационных осложнений у больных с послеоперационными вентральными грыжами. Практическая медицина. 2014;5(81):106-109. [Mukhtarov Z.M. Prevention of postoperative wound complications in patients with postoperative ventral hernias. Practical Medicine. 2014;5(81):106-109. (In Russ.)] doi: 10.24060/2076-3093-2012-0-4-38-39

26. Calaluce R., Davis J.W., Bachman S.L. Incisional hernia recurrence through genomic profiling: a pilot study. Hernia. 2013;17(2):193-202. doi: 10.1007/s10029-012-0923-4

27. Dietz U.A. The treatment of incisional hernia. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(3):31-37. doi: 10.3238/arztebl.2018.0031

28. Кукош М.В. Профилактика ранних послеоперационных осложнений при эндопротезировании вентральных грыж. Новости хирургии. 2012;5:32-37. [Kukosh M.V. Prevention of early postoperative complications in endoprosthetics of ventral hernias. News of Surgery. 2012;5:32-37. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia2016376-80

29. Белоконев В.И. Тактика лечения пациентов с рецидивными послеоперационными вентральными грыжами. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21 (2):17-23. [Belokonev V.I. et al. Tactics of treatment of patients with recurrent postoperative ventral hernias. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2018;21 (2):17-23. (In Russ.)]

30. Naran S. et al. Components separation for abdominal wall reconstruction in the recalcitrant, high-comorbidity patient: a review of 311 single-surgeon cases. Ann Plast Surg. 2018;80(3):262-267. doi: 10.1097/SAP.0000000000001275

31. Mommers E.H. How to perform the endoscopically assisted components separation technique (ECST) for large ventral hernia repair. Hernia. 2016;20(3):441-447. doi: 10.1007/s10029-016-1485-7

32. Switzer N.J. et al. Endoscopic versus open component separation: systematic review and meta-analysis. Surg. Endosc. 2015;29(4):787-795. doi: 10.1007/s00464-014-3741-1

33. Scheuerlein H. What do we know about component separation techniques for abdominal wall hernia repair? Front Surg.2018;5:24. doi: 10.3389/fsurg.2018.00024

34. Parshakov A.A. Prevention of complications of incisional hernia repair: current problem state (review). Sovremennye tehnologii v medicine. 2018;10(2):175. doi:10.17691/stm2018.10.2.21

35. Sadava E.E. et al. Does presoaking synthetic mesh in antibiotic solution reduce mesh infections? An experimental study. J. Gastrointest Surg. 2013;17(3):562-568. doi: 10.1007/s11605-012-2099-8

36. Еньчева Ю.А. и др. Влияние хлоргексидина и «Пронтосана» на биопленку, сформированную Staphylococcus aureus (исследование in vitro). Пермский медицинский журнал. 2015;32(1):84-91. [Encheva Yu. A. et al. Effect of chlorhexidine and Prontosan on the biofilm formed by Staphylococcus aureus (in vitro) Perm Medical Journal. 2015;32(1):84-91. (In Russ.)] doi: 10.17816/pmj32184-91

37. Kao A.M. Prevention and treatment strategies for mesh infection in abdominal wall reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2018;142 (3):149S-155S. doi: 10.1097/PRS.0000000000004871

38. Деговцов Е.Н. Серомы как осложнение хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки с использованием сетчатых имплантов: современное состояние проблемы. Новости хирургии. 2018;26 (1):96-102. [Degovtsov E.N. et al. Seromas as a complication of surgical treatment of postoperative hernias of the anterior abdominal wall using mesh implants: the current state of the problem. Surgery news. 2018;26 (1):96-102. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia2018199-102

39. L. de la Motte et al. Preoperative methylprednisolone enhances recovery after endovascular aortic repair: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Annals of Surgery. 2014;260(3):540-549. doi: 10.1097/SLA.0000000000000895

40. Halonen J. et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA. 2007;297(14):1562-1567. doi: 10.1001/jama.297.14.1562

41. Srinivasa S. et al. Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Annals of Surgery. 2011;254(2):183-191. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182261118

42. Jensen K. et al. Enhanced recovery after giant ventral hernia repair. Hernia. 2016; 20(2):249-256. doi: 10.1007/s10029-016-1471-0

43. Pring C. M. et al. Laparoscopic versus open ventral hernia repair: a randomized controlled trial. ANZ journal of surgery. 2008;78(10):903-906. doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04689.x

44. Деговцов Е.Н. (и др.) Результаты хирургического лечения больных

с большими и сложными послеоперационными грыжами передней брюшной стенки в условиях многопрофильного стационара. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17 (3):35-44. [Degovtsov E.N. (et al.) The results of surgical treatment of patients with large and complex postoperative hernias of the anterior abdominal wall in a multidisciplinary hospital. Bulletin of Siberian medicine. 2018;17 (3):35-44. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2018-3-35–44

45. Muysoms F. et al. Recommendations for reporting outcome results in abdominal wall repair. Hernia. 2013;17(4):423-433. doi: 10.1007/s10029-013-1108-5

46. Petro C. et al. Designing a ventral hernia staging system. Hernia. 2016;20(1):111-117. doi: 10.1007/s10029-015-1418-x

47. Regner J.L. Tailoring surgical approach for elective ventral hernia repair based on obesity and National Surgical Quality Improvement Program outcomes. The American Journal of Surgery. 2015;210(6):1024-1030. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.001

Резюме

Балацкий Е.Р., Воронин С.А. *Осложнения аллотрансплантационных методов герниорафии вентральных грыж (обзор литературы).*

В статье представлен обзор литературы, посвящённый проблеме развития осложнений при аллопластической герниорафии, что остаётся актуальной, требует дальнейшего изучения и разработки мер профилактики, раннего выявления и активного лечения.

Ключевые слова: осложнения, аллотрансплантационные методы, герниорафия, вентральные грыжи

Summary

Balatsky E.R., Voronin S.A. *Complications of allotransplantation methods for herniorrhaphy of ventral hernias (literature review).*

The article presents a review of the literature on the problem of the development of complications in alloplastic herniorrhaphy, which remains relevant and requires further study and development of preventive measures, early detection and active treatment.

Key words: complications, allo-transplant methods, herniorrhaphy, ventral hernias

УДК 159.942.5-055.3

ОЦЕНКА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕТОДОМ ЦВЕТОВЫХ АНАЛОГИЙ (ЦВЕТОПИСИ) БОЛЬНЫХ ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

О.А. Бобык[1], С.В. Капранов[2], Д.В. Тарабцев[2]
[1]ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
[2]Алчевская городская санитарно-эпидемиологическая станция

Введение

Важным для здоровья и оптимального социального функционирования человека является его эмоциональное состояние. Большую роль в создании определенного эмоционального состояния индивида играют окружающие цвета. Цвет может влиять на настроение, общее самочувствие, работоспособность, аппетит, кровяное давление и даже остроту слуха [1-3]. Теплые цвета (желтый, красный, оранжевый) тонизируют нервную систему, повышают работоспособность. Холодные цвета (синий, зеленый, голубой) успокаивают, позволяют снять умственное и физическое напряжение. Многие ученые обратили внимание на своеобразное отношение к различным цветам пациентов с психическими заболеваниями. Например, люди с депрессией сообщают, что их зрение не так четко воспринимает контраст, как это было до заболевания [4]. У больных с последствиями черепно-мозговой травмы часто отмечается непереносимость яркого: при выборе цвета они отказываются от красного и желтого. Цветовые выборы больных алкоголизмом женщин отражают эмоциональную расторможенность, импульсивность и недостаточность волевого контроля. J.E. Mever в своих исследованиях показал, что пациенты с биполярным аффективным расстройством находясь в маниакальном состоянии используют в своих рисунках яркие, светлые тона, а при переходе в депрессивную фазу рисуют только темными и мрачными красками [5].

Однако, в изученной литературе часто описываются противоречивые данные по выбору цвета пациентами с психическими заболеваниями. Так, в исследованиях Б. А. Базыма описано,

что у пациентов, страдающих шизофренией серый и красный цвета вызывали страх из-за ассоциаций с пережитыми галлюцинаторно-бредовыми эпизодами [5]. В то же время в исследованиях Шилко Н. С. указано, что пациенты с психотическим уровнем расстройств наиболее часто выбирали в качестве основных цветов красный и серый [6]. Так же были обнаружены противоречивые результаты исследований по выбору цвета у пациентов с эпилепсией и невротическими расстройствами [5,6].

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным проведение научно-исследовательской работы по данной тематике.

Цель работы: изучение и оценка эмоционального состояния пациентов с расстройствами психики и поведения и здоровых лиц с использованием метода цветовых аналогий (цветописи) с последующей разработкой профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в Луганской Народной Республике в условиях сложной социально-политической ситуации, сложившейся в регионе. На добровольных условиях выполнено анкетирование 1038 взрослых жителей (510 больных психическими заболеваниями и 528 здоровых жителей). Возрастной и половой состав пациентов и здоровых лиц не имеет существенных отличий. При этом анкетируемыми 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, в одном из которых было предложено выбрать свой любимый цвет: красный, оранжевый, желтый, зеленый, голубой, фиолетовый, черный (нужное подчеркнуть).

При этом использован метод цветовых аналогий, предложенный на основе существующей специфической связи выбора человеком цвета с его эмоциональным состоянием. Суть метода цветописи – в оценке отдельными лицами или группами людей своих эмоциональных состояний, а также в оценке общей эмоциональной атмосферы за определенный отрезок времени, выражаемой при помощи цвета.

Способность цвета особым образом воздействовать на эмоциональные состояния людей, а эмоциональных состояний – отражать в себе богатую палитру существующих в природе красок широко используется в прикладной цветопсихологии. Цветопись применяется для изучения динамических особенностей личностных и групповых эмоциональных состояний, психологи-

ческого климата коллектива, самочувствия личности в коллективе. В практике исследовательской работы цветопись применялась также для оценки воздействия различных ситуаций на настроение людей, для изучения эффективности некоторых форм воспитательного процесса и ряда других явлений [7].

В наших исследованиях обработка полученных данных проведена по критерию распространенности отдельных цветов в обследуемых группах (в %) с учетом объединения всех цветов цветовой палитры в три основные группы: в I группу – все цвета «радостного» спектра – красный, оранжевый, желтый; во II группу – зеленый цвет; в III группу – все цвета «грустного» спектра – синий, фиолетовый, черный. Для этого 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. Кроме того, выполнена сравнительная оценка с использованием метода цветописи эмоционального состояния здоровых лиц и психически больных людей с различными диагнозами согласно МКБ-10. При этом были учтены следующие основные диагнозы расстройств психики и поведения: тревожно-депрессивное расстройство, соматизированное расстройство, рекуррентная депрессия, биполярное аффективное расстройство, расстройства личности, шизофрения, психические расстройства при органическом поражении головного мозга, умственная отсталость, эпилепсия. Сравнение полученных данных выполнено по критерию Стьюдента.

Полученные результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что удельный вес жителей общей группы (мужчины + женщины), которые выбрали в качестве любимого красный цвет, достоверно выше среди психически здоровых людей – 20,83±1,77%, по сравнению с пациентами с расстройствами психики и поведения – 15,49±1,60% ($p = 0,026$), а также отдельно лицами с диагнозом шизофрения – 13,77±2,07% ($p = 0,01$). Красный цвет – крайний и наиболее выраженный из палитры цветов «радостного» спектра характеризует настроение выбравших их лиц, как восторженное. Полученные данные свидетельствуют о том, что среди психически здоровых людей, по сравнению с больными лицами, в 1,34 раза больше эмоционально радостных, счастливых людей. Полученные данные в табл. 1.

Таблица 1

Сведения о выборе пациентами с диагнозом психического заболевания и здоровыми людьми их любимого цвета

Любимый цвет	Удельный вес жителей с различным психическим здоровьем, %		Различия между группами, p
	психически здоровые	психически больные	
Общая группа (мужчины + женщины)			
Красный	20,83±1,77	15,49±1,60	0,026
Оранжевый	4,17±0,87	3,92±1,98	> 0,05
Желтый	5,11±0,96	6,67±1,10	> 0,05
Несколько цветов радостного спектра	0,38±0,27	0,20±0,20	> 0,05
Радостный спектр цветов (к + о + ж)	30,49±2,00	26,28±1,95	> 0,05
Зеленый	29,36±1,98	30,20±2,03	> 0,05
Голубой	18,37±1,69	17,84±1,70	> 0,05
Фиолетовый	8,33±1,20	11,57±1,41	> 0,05
Черный	6,44±1,07	10,98±1,38	0,009
Несколько цветов грустного спектра	0,57±0,33	0,39±0,28	> 0,05
Грустный спектр цветов (г + ф + ч)	33,71±2,06	40,78±2,18	0,019
Цвета одновременно разного спектра	5,49±0,99	2,74±0,72	0,025
Не определились с выбором цвета	0,95±0,42	0	0,024
Мужчины			
Красный	20,00±2,25	14,39±2,16	> 0,05
Оранжевый	4,76±1,20	3,41±1,12	> 0,05
Желтый	4,13±1,12	6,44±1,51	> 0,05
Несколько цветов радостного спектра	0,32±0,32	0	> 0,05
Радостный спектр цветов (к + о + ж)	29,21±2,56	24,24±2,64	> 0,05
Зеленый	35,24±2,69	35,23±2,94	> 0,05
Голубой	17,14±2,12	16,67±2,29	> 0,05

Фиолетовый	5,40±1,27	6,82±1,55	> 0,05
Черный	7,30±1,47	14,77±2,18	0,005
Несколько цветов грустного спектра	0,32±0,32	0	> 0,05
Грустный спектр цветов (г + ф + ч)	30,16±2,59	38,26±2,99	0,041
Цвета одновременно разного спектра	3,81±1,08	2,27±0,92	> 0,05
Не определились с выбором цвета	1,58±0,70	0	0,025

Примечание: в группе женщин различия недостоверны (p > 0,05).

Лиц общей группы, выбравших в качестве любимого красный цвет, также больше среди психически здоровых людей – 20,83±1,77%, по сравнению с пациентами с диагнозом шизофрения – 13,77±2,07% (p = 0,01). Кроме того, удельный вес жителей, которые выбрали один или несколько цветов палитры «радостного» спектра (красный, оранжевый, желтый) достоверно выше в группе здоровых лиц – 30,49±2,00%, чем среди пациентов с органическим поражением головного мозга – 21,57±4,07% (p = 0,05).

В то же время жителей, выбравших в качестве любимого черный цвет, наоборот, больше среди пациентов с расстройствами психики и поведения – 10,98±1,38%, по сравнению с психически здоровыми людьми – 6,44±1,07% (p = 0,009). Аналогичные различия достоверны также в группе мужчин – 14,77±2,18%, по сравнению с – 7,30±1,47% (p = 0,005). Пациентов с диагнозом шизофрения, которые выбрали черный цвет, – 12,32±1,98%, что также больше по сравнению со здоровыми лицами – 6,44±1,07% (p = 0,009).

Черный цвет – крайний и наиболее выраженный из палитры цветов «грустного» спектра характеризует настроение выбравших их лиц, как состояние крайней неудовлетворенности. Следовательно, по критерию выбора черного цвета, в общей группе психически больных людей, по сравнению со здоровыми лицами, больше эмоционально угнетенных лиц в 1,7 раза в общей группе (мужчины + женщины) в 2 раза среди мужчин.

Также установлено, что удельный вес лиц, которые выбрали один или несколько цветов палитры «грустного» спектра (голубой, фиолетовый, черный) достоверно выше в группе психически больных

людей – 40,78±2,18%, по сравнению с психически здоровыми людьми – 33,71±2,06% (p = 0,019). Соответствующие различия достоверны также в группе мужчин – 38,26±2,99%, по сравнению с – 30,16±2,59% (p = 0,041). Кроме того, пациентов с диагнозом шизофрения, которые выбрали цвета палитры «грустного» спектра, – 45,29±3,00%, что также больше по сравнению со здоровыми лицами – 30,16±2,59% (p = 0,002).

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований с использованием метода цветовых аналогий (метод цветописи) установлено, что удельный вес лиц, которые выбрали красный цвет и в целом палитру цветов «радостного» спектра, достоверно выше в группе психически здоровых людей, по сравнению с пациентами с расстройствами психики и поведения. В то же время, жителей, выбравших черный цвет и в целом палитру цветов «грустного» спектра, наоборот, больше среди пациентов с расстройствами психики и поведения, особенно в группе лиц с диагнозом шизофрения, чем в контингенте психически здоровых людей. Проведенные исследования с использованием метода цветописи подтверждают, что психические заболевания сопровождаются изменениями эмоционального состояния, замкнутостью, отсутствием инициативы и жизнерадостности. Следовательно, применение метода цветописи (в дополнение к другим используемым методам) позволяет достаточно эффективно выполнять оценку эмоционального состояния лиц с различным психическим состоянием, что может быть использовано в психиатрической практике в процессе исследования и оценки психического здоровья, как отдельных лиц, так и определенных групп населения.

Литература

1. Буренкова О. А. Роль цвета в развитии эмоционально-чувственной сферы личности. Международный журнал экспериментального образования. 2014;7(1):81-82. [Burenkova O. A. The role of color in the development of the emotional and sensual sphere of personality. Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2014;7(1):81-82. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 21542137

2. Галчинова Т. А. Влияние цвета на эмоциональное состояние человека. Инновационная наука. 2020;5:172-175. [Galchinova T. A. The influence of color on the emotional state of a person. Innovacionnaya nauka. 2020;5:172-175. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 42804577

3. Буренкова О.А. Влияние цвета на психофизилогическое состояние личности. Успехи современного естествознания. 2013;10:153-154. [Burenkova O.A.

The influence of color on the psychophysiological state of personality. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2013;10:153-154. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 20161727

4. Агирбова Д. М., Абайханова А. А. Особенности отражения цвета на психологическое состояние человека. Тенденции развития науки и образования. 2019; 2:5-9. [Agirbova D. M., Abajhanova A. A. Features of color reflection on the psychological state of a person. Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya. 2019; 2:5-9. (In Russ.)] doi: 10.18411/lj-06-2019-29

5. Базыма Б. А. Психология цвета: теория и практика. СПб.: «Речь», 2007. p. 203. [Bazyma B. A. Psychology of color: theory and practice. SPb.: «Rech'», 2007. p. 203. (In Russ.)] ISBN 5-9268-0363-2

6. Шилко Н. С., Омельченко М. А., Иванова Е. М. Особенности использования цветов при изображении своих внутренних образов у людей с психическими расстройствами. Смоленск: Изд-во СмолГУ, 2019. p. 236. [Shilko N. S., Omel'chenko M. A., Ivanova E. M. Features of the use of colors when depicting their inner images in people with mental disorders. Smolensk: Izd-vo SmolGU, 2019. p. 236. (In Russ.)] ISBN 978-5-88018-433-0

7. Воронцова О. Р., Чебунькина Т. А. Оценка психоэмоционального состояния студентов в процессе обучения высшей математике с использованием цветоматрицы. Вестник Костромского государственного университета. Педагогика. Психология. Социокинетика. 2020;26(4):196-202. [Voroncova O. R., Chebun'kina T. A. Assessment of the psychoemotional state of students in the process of teaching higher mathematics using a color matrix. Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta. Pedagogika. Psihologiya. Sociokinetika. 2020;26(4):196-202. (In Russ.)] doi. org/10.34216/2073-1426-2020-26-4-196-202

Резюме

Бобык О. А., Капранов С. В., Тарабцев Д. В. *Оценка эмоционального состояния методом цветописи больных психическими заболеваниями и здоровых лиц.*

В настоящее время имеется целый ряд научных работ, посвященных особенностям восприятия различных цветов психически больными. Однако, в научной литературе часто описываются противоречивые сведения по данной проблеме. Поэтому представляется важным проведение научно-исследовательской работы по указанной тематике. Целью исследования стало изучение и оценка эмоционального состояния пациентов с расстройствами психики и поведения и здоровых лиц с использованием метода цветописи с последующей разработкой профилактических мероприятий. На добровольных условиях выполнено анкетирование 1038 взрослых жителей (510 больных психическими заболеваниями и 528 здоровых жителей). Респонденты заполняли анкету, которая включала всего 67 вопросов, одним из которых являлся вопрос, касающийся выбора любимого цвета. В исследовании был использован метод эмоционально-цветовой аналогии (или метод цветописи), предложенный на основе существующей специфической связи выбора человеком цвета с его эмоциональным состоянием. В результате проведенного исследования было

установлено, что удельный вес лиц, которые выбрали красный цвет и в целом палитру цветов «радостного» спектра, достоверно выше в группе психически здоровых людей, по сравнению с пациентами с расстройствами психики и поведения. В то же время, жителей, выбравших черный цвет и в целом палитру цветов «грустного» спектра, наоборот, больше среди пациентов с расстройствами психики и поведения, особенно в группе лиц с диагнозом шизофрения, чем в контингенте психически здоровых людей. Сделаны выводы, что применение метода цветописи (в дополнение к другим используемым методам) позволяет достаточно эффективно выполнять оценку эмоционального состояния лиц с различным психическим состоянием, что может быть использовано в психиатрической практике в процессе исследования и оценки психического здоровья, как отдельных лиц, так и определенных групп населения.

Ключевые слова: эмоциональное состояние, психические расстройства, спектр цвета, метод цветописи.

Summary

Bobyk O. A., Kapranov S. V., Tarabtsev D. V. *Assessment of the emotional state by the method of color painting of patients with mental illnesses and healthy persons.*

Currently, there are a number of scientific papers devoted to the peculiarities of the perception of different colors by mentally ill people. However, the scientific literature often describes contradictory information on this problem. Therefore, it is important to conduct research work on this topic. The aim of the study was to study and evaluate the emotional state of patients with mental and behavioral disorders and healthy individuals using the color painting method, followed by the development of preventive measures. A survey of 1,038 adult residents (510 patients with mental illnesses and 528 healthy residents) was conducted on voluntary terms. Respondents voluntarily filled out a questionnaire that included a total of 67 questions, one of which was a question concerning the choice of their favorite color. The study used the method of emotional-color analogy (or the method of color painting), proposed on the basis of the existing specific connection of a person's choice of color with his emotional state.As a result of the study, it was found that the proportion of people who chose red and the whole palette of colors of the "joyful" spectrum was significantly higher in the group of mentally healthy people, compared with patients with mental and behavioral disorders. At the same time, residents who chose black and the whole palette of colors of the "sad" spectrum, on the contrary, are more among patients with mental and behavioral disorders, especially in the group of people diagnosed with schizophrenia, than in the contingent of mentally healthy people. It is concluded that the use of the color painting method (in addition to other methods used) allows for a sufficiently effective assessment of the emotional state of persons with various mental states, which can be used in psychiatric practice in the process of research and evaluation of mental health, both individuals and certain groups of the population.

Key words: emotional state, mental disorders, color spectrum, color painting method.

УДК 617.586-002.3: [616.379-008.64+616.1

ПРИМЕНЕНИЕ СУЛОДЕКСИДА В КОМПЛЕКСНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

В.В. Долгополов, Н.В. Чернова
ГУ ЛНР«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (СДС) представляет актуальную и далеко нерешенную проблему хирургии. Это обусловлено высокой заболеваемостью сахарным диабетом, длительностью лечения, значительной затратной частью лечения, большой частотой «высоких» ампутаций, инвалидизацией и летальностью[1,4,5,6]. Ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД) производятся в 17-45 раз чаще, чем у населения в целом [10]. Летальность после выполнения «высоких» ампутаций составляет в течение первых трех недель до 22%, а в течение года 11-40% [11]. Таким образом, лечение осложненных форм синдрома диабетической стопы представляет собой большую и актуальную медико-социальную проблему.

В последние годы появились сообщения, посвященные применению гликозаминогликанов в терапии диабетических микро- и макроангиопатий [7]. Задачей нашей работы была оценка эффективности препарата сулодексида (Vessel Due F; ”Alfa Wasserman”, Италия) при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей у больных СД. Сулодексид является комбинацией быстродвижущейся гепариновой фракции (80%) и дерматана сульфата. Быстродвижущаяся фракция гепарина ингибирует антитромбин III -зависимые протеазы, т. е. тромбин и фактор Ха. Дерматана сульфат инактивирует тромбин, не влияя на фактор Ха. Его эффект проявляется при наличии кофактора гепарина II, а не антитромбина III. Дерматан тормозит образование тромбина, а не только инактивирует его, как это делает гепарин [6]. Поскольку гепариновая фракция активирует липопротеидлипазу, то препарат снижает содержание триглицеридов и холестерина. Также были

получены данные о том, что сулодексид, влияя на метаболизм эндотелия, снижает образование ингибиторов тканевых активаторов плазминогена [8]

Поскольку поражение микроциркуляторного русла с нарушением тонуса артериол и капилляров и ухудшением реологических свойств крови и гемооксигенации имеют место у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы [2,3], применение сулодексида патогенетически оправдано. Однако, исследование воздействия сулодексида на состояние оксигенации мягких тканей голени у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы до сих пор не проводилось.

Цель исследования: оценить влияние сулодексида на состояние оксигенации мягких тканей голени у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 67 больных с гнойно-некротическими осложнениями ишемической и смешанной форм синдрома диабетической стопы, из них мужчин было 30 (44,3 %), женщин - 37 (55,7 %). У 5 (8,57 %) больных сахарный диабет был выявлен впервые. Давность заболевания варьировала от впервые выявленного до 36 лет. Диабет I типа выявлен у 19 (28,3 %) больных, II типа - 48 (76,2 %). Некротические осложнения СДС были выявлены у 33,75 % больных, гнойные поражения – у 67,25 %.

В зависимости от программы лечения все больные были разделены на две группы: контрольная група (I) и основная группа (II). Группы были рандомизированы по полу, возрасту, продолжительности заболевания диабетом, выраженности гнойно-некротического процесса, уровню окклюзии (окклюзия артерий голени и бедренно-подколенного сегмента) и степени ишемии (II—III) согласно классификации Фонтейн-Покровского. Прямые реваскуляризирующие операции у больных обеих групп не выполнялись вследствие технической неоперабельности. В контрольную группу вошло 32 (48,75 %) больных, лечение которым проводилось по традиционным схемам: выполняли раннее широкое вскрытие гнойников, некрэктомию, при необходимости выполняли экономные ампутации. Хирургическое лечение дополняли патогенетическим консервативным лечением с применением дезагрегантов, антикоагулянтов, метаболитов. Основную группу составили 35 (51,25 %) больных, которым к комплексу лечения добавляли суло-

дексид по следующей схеме: внутримышечно вводили 2 мл препарата (1 ампулу, содержащую 600 LRU) в течение 2 нед проводили 10 инъекций с перерывом на 2 дня (суббота, воскресенье). Затем в течение 3 мес пациенты амбулаторно принимали внутрь по 1 капсуле (250 LRU) 2 раза в сутки.

Больных обеих групп переводили на дробное введение простого инсулина. Течение диабета контролировалось эндокринологом, кардиологом. У всех больных оценку уровня гликемии проводили фракционно. Уровень глюкозурии исследовали 1-3 раза в сутки. Все больные получали антибактериальную терапию: до выяснения характера микробного пейзажа – антибиотики широкого спектра, после – селективная этиотропная терапия. Транскутанное определение напряжения кислорода в коже голени производили оксигенометром TCM2 ("Radiometer"-Copenhagen, Denmark).

Оценку дистанции безболевой и максимально переносимой ходьбы исходно и по окончании курса терапии проводили при помощи тредмил-теста (Trackmaster; "Hellige", Германия).

Полученные результаты исследования и их обсуждение

Изучение кислородного баланса периферических тканей показало, что традиционное лечение оказывало незначительное позитивное воздействие на кислородный режим периферических тканей. Отмечено некоторое повышение скорости доставки кислорода на фоне лечения при неизмененной скорости потребления (табл. 1).

Данные, полученные в основной группе, указывают на достоверное повышение скорости доставки кислорода при значительно сниженной скорости потребления кислорода в периферических тканях нижних конечностей, что свидетельствует о достоверном улучшении кислородного баланса периферических тканей.

На фоне проводимой терапии отчетливое субъективное улучшение самочувствия отмечено у 88% пациентов. По данным тредмил-теста установлено достоверное увеличение дистанции безболевой ходьбы в исследуемой группе со 152±25,6 до 281,6±52,1 м, или на 86% ($p<0,001$). Максимальная продолжительность ходьбы возросла с 221,2 ± 29,5 до 376,6 ± 56,9 м, или на 70% ($p<0,001$).

Применение сулодексида у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей изучено во многих клинических исследованиях, где показана его высокая эффективность в плане уменьшения клинических проявлений ишемии [3, 4, 6, 8]. Большой практический интерес представляет изучение эффективности пре-

парата у больных СД. В нашем исследовании длительная терапия сулодексидом приводила к существенному клиническому улучшению состояния больных, что сопровождалось положительной динамикой лабораторных показателей и результатов тредмил-теста. Так, было достигнуто увеличение дистанции безболевой ходьбы на 86%. По данным ряда авторов, применение сулодексида сопровождалось увеличением дистанции безболевой ходьбы от 56 до 185% [7]. Однако в эти исследования не были включены больные с СД, а парентеральная терапия была длительной — 20 дней. По данным J. Ultratrova и соавт., после курса сулодексида (20 дней по 600 LRU внутримышечно, 110 дней по 500 LRU per os) у больных СД дистанция ходьбы увеличилась на 515%. В это исследование было включено только 9 больных СД с облитерирующим атеросклерозом IIа стадии согласно классификации Фонтейн-Покровского (т.е. с легкой ишемией). При проведении оценки эффективности препарата у большого числа больных с разными степенями ишемии в среднем получены меньшие цифры прироста величины безболевой дистанции [8], что сравнимо с полученными нами результатами.

Таблица 1

Показатели транскутанного напряжения кислорода (pO_2) в подкожной клетчатке голени у больных СДС до и после лечения (M±m)

Группы обследованных		Латентный период снижения pO_2,С	Уровень снижения pO_2 за 1 мин, мм.рт.ст.	Уровень снижения pO_2 за 2 мин, мм.рт.ст.	Время стабилизации, с
Контрольная группа (n=32)	1	47,0±5,4	5,46±1,32	10,14±1,29	330±11,0
	2	32,4±5,2	7,64±1,14	11,26±0,92	258±14,0
	p	< 0,001	< 0,01	< 0,01	>0,05
	p^1	<0,01	< 0,01	< 0,001	<0,05
Основная группа (n=35)	1^2	52,0±6,0	5,42±1,02	10,84±1,14	312±23,0
	2	27,0±5,0	8,71±0,98	13,69±1,28	173±25,1
	p	<0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	p^1	<0,01	< 0,01	<0,01	<0,05

Примечание: 1 - показатели до лечения; 2 - показатели после лечения; p^2 - достоверность различий с контрольной группой; p^1 - достоверность различий показателей до и после лечения.

Локальные вмешательства на стопе во второй период производили только с учетом биомеханических свойств стопы с целью сохранения опорной функции. Считаем это чрезвычайно важным положением, поскольку игнорирование этого принципа приводит к нерациональному перераспределению давления на кости и мягкие ткани стопы, повторной деструкции и в конечном итоге к необходимости вторичной ампутации. Сравнительный анализ оперативных вмешательств приведен в таблице 2.

Для окончательного закрытия раны у 9 (7) пациентов основной (контрольной) группы была произведена аутодермопластика свободным лоскутом, у 6 (2) трансплантат полностью приживал, в 3 (1) стимулировал появление грануляций, после чего повторно с успехом осуществлена аутодермопластика.

Таблица 2

Оперативные вмешательства

Вид операций	Основная група (n=35)		Контрольная група (n=32)	
Некрэктомия	18	51,34%	19	59,37%
Экзартикуляция	5	14,28%	7	21,87%
Расскрытие гнойников	19	57,53%	21	65,62%
Непрямая реваскуляризация	11	31,42%	3	9,37%
Ампутации (уровень):				
экономные	8	22,85%	4	12,5%
высокие	1	2,85%	3	9,37%

Таким образом, у больных основной группы количество оперативных пособий по непрямой реваскуляризации конечности увеличилось более, чем в 3 раза, а высоких «вторичных» ампутаций сократилось более, чем в 2,5 раза. Длительность лечения сократилась с 34,2 до 25,1 койко-дней.

Выводы

1. Длительная (в течение 3,5 мес) терапия сулодексидом сопровождается уменьшением клинических симптомов ишемии у больных СД с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, увеличением дистанции безболевой ходьбы.

2. После проведения курса лечения сулодексидом отмечается достоверное повышение скорости доставки кислорода при значи-

тельно сниженной скорости потребления кислорода в периферических тканях нижних конечностей, что свидетельствует о достоверном улучшении кислородного баланса периферических тканей и позволяет сохранить опорную функцию стопы у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы.

Литература

1. *Аничков М.Н., Золоторевский В.Я., Юркевич Н.П. Лечение заболеваний артерий конечностей при сахарном диабете. Клиническая медицина. 2019;7:60-64. [Anichkov M.N., Zolotorevsky V.Ya., Yurkevich N.P. Treatment of diseases of the arteries of the extremities in diabetes mellitus. Clinical medicine. 2019;7:60-64. (In Russ.)].*
2. *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. (In Russ.)].*
3. *Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка «Раны и раневые инфекции». 2015; 2 (3):63-83. [Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Egorova D.N. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Journal them. prof. B.M. Kostyuchenko Wounds and wound infections. 2015; 2(3):63-83. (In Russ.)].*
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2013:120 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. M., 2013: 120 p. (In Russ.)].*
5. *Bayer A.S. Acarbose. A new principle of the treatment of diabetes mellitus. 2003; 15:74–92.*
6. *Borawski J., Dubowski M, Pawlak K, Mysliwiec M. Effect of sulodexide on plasma transforming growth factor-beta1 in healthy volunteers. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2008; 16(1): 60-65.*
7. *Borawski J., Gozdzikiewicz J., Dubowski M., Pawlak K., Mysliwiec M. Tissue factor pathway inhibitor release and depletion by sulodexide in humans. Adv Med Sci. 2009; 54(1): 32-36.*
8. *Serra R., Gallelli L., Conti A., Caridi G., Massara M., Spinelli A. The effects of sulodexide on both clinical and molecular parameters in patients with mixed arterial and venous ulcers of lower limbs. Drug Des Devel Ther.2014;13(8):5.*
9. *Early J.S., Hansen S.T. Surgical reconstruction of the diabetic foot – a salvage approach for midfoot collapse. Foot and Ancle International. New York : Elsevier, 2002: 972 p.*

10. *Ostergren J. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. Eur. Heart J. Oxford University Press (OUP). 2004; 25 (1): 17–24.*

11. *Yukihito Higashi, Masashi Kimura, Keiko Hara. Autologous Bone-Marrow Mononuclear Cell Implantation Improves Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients With Limb Ischemia. Circulation. 2014; 109:1215-1218.*

Резюме

Долгополов В.В., Чернова Н.В. *Применение сулодексида в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений диабетической стопы.*

Применение сулодексида в комплексной терапии больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей позволяет существенно оптимизировать результаты лечения, увеличить дистанцию безболевой ходьбы, улучшить показатели регионарной гемодинамики и тканевого дыхания, повысить качество жизни больных. Препарат может быть рекомендован для применения в комплексной терапии больных с гнойно-некротическими осложнениями диабетической стопы.

Ключевые слова: сулодексид, диабетическая стопа, результаты лечения.

Summary

Dolgopolov V.V., Chernova N.V. *The use of sulodexide in the complex treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot.*

The use of sulodexide 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 purulent-necrotic complications of diabetic foot.

Key words: sulodexide, diabetic foot, treatment results.

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

УДК 616.34-007.274-07-08

СПАЕЧНАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

И.Л. Землянский
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Риск развития спаечной болезни (СБ) брюшной полости (БП) возрастает в связи с расширением спектра и увеличением объема оперативных вмешательств. Сложность выбора методов профилактики и лечения относит её к разряду тяжелых заболеваний. По мнению многих авторов, послеоперационный спаечный процесс в той или иной степени выраженности развивается в 67-93% случаев [1, 2, 3], а острая спаечная кишечная непроходимость (ОСКН) как осложнение СБ в общей структуре кишечной непроходимости занимает первое место (75-87%). К сожалению, ни углубление наших знаний об этиологии и патогенезе СБ, ни совершенствование хирургического инструментария и развитие оперативной техники не оказывают существенного позитивного влияния на снижение частоты возникновения заболевания и его осложнений [2, 4].

СБ БП развивается преимущественно у лиц наиболее трудоспособного возраста, чем представляет собой существенную медицинскую и социальную проблему.

Цель: анализ результатов диагностики и лечения ОСКН.

Материалы и методы исследования

Грозным осложнением СБ БП, требующим срочной, а порой и экстренной операции является ОСКН [5]. Ее клинические признаки хорошо известны и связаны с нарушением пассажа по кишечнику. Основными клиническими признаками непроходимости кишечника являются схваткообразная боль, вздутие живота, задержка стула и газов, рвота. Симптомы обследования, выявленные при перкуссии, пальпации, и аускультации, как правило, позволяют вовремя заподозрить ОСКН. Для подтверждения диагноза «острая кишечная непроходимость» необходимо рентгенологическое обследование, так как лапаротомия в анамнезе еще не означает наличие спаечного процесса в БП [2, 6].

В 2021 году в хирургический стационар ГУ «ЛГМБ № 3» ЛНР госпитализировано 43 больных с клиническими признаками острой кишечной непроходимости (ОКН), ранее перенесших операцию на органах брюшной полости (ОБП). Всем больным с целью определения горизонтальных уровней жидкости в просвете кишки была выполнена обзорная рентгенография БП [7, 8], «чаши Клойбера» определялись у всех пациентов. 12 из них, с перитонеальной симптоматикой, были оперированы в течение первых 6 часов с момента госпитализации в объёме висцеролиза, интубации тонкой кишки. За отсутствием некротических изменений кишки резекция не проводилась. Острая спаечная кишечная непроходимость без явлений перитонита является показанием к проведению рентгенологических исследований с применением контрастного вещества [9]: медленный прием 240 мл бариевой взвеси на 500 мл воды, в течение 30 минут.

Кроме того, у 9 пациентов диагностическая задача решалась путем проведения ультрасонографии ОБП. Мы внедряли ранее предложенную методику с использованием Фортранса [1, 9, 10]. За два часа до исследования пациент принимал раствор препарата из расчета половины дозы, заявленной производителем. Содержимое пакета полностью растворяли в литре воды, затем литр приготовленного раствора использовали на 30-40 кг массы тела. Следовательно, пациент с массой тела 70 кг должен был за два часа до выполнения ультразвукового исследования (УЗИ) выпить 2 литра готового раствора.

УЗИ БП выполняли стандартным методом в положении больного на спине. Линейный (7-11 МГц) или конвексный (3-6 МГц) трансдюсер располагали на передней брюшной стенке в проекции интересующих областей.

Консервативное лечение по устранению острой кишечной непроходимости проводилось 31 пациенту, 2 из которых ранее проводилось видеолапароскопическое вмешательство.

Была выполнена полная декомпрессия пищеварительного тракта путем постановки назогастрального зонда и сифонных клизм. Зонд в желудке находился до полного купирования симптомов кишечной непроходимости (3-5 суток) [1, 7].

Интенсивная инфузионная терапия проводилась под контролем гемодинамики и включала в себя внутривенное капельное введение 250 мл 10% раствора глюкозы с 4% хлористым калием, реамберина из расчета 10 мл на килограмм массы тела.

Для расчета объема 4% хлористого калия, требуемого для парентерального введения, разумно считать, что 1 ммоль K^+ содержится в 2 мл раствора. Таким образом, расчет производился по формуле: V (мл 4% K^+) = потребность в K^+ (ммоль) x m тела x 2 [3, 11].

Внутримышечно, 2 раза в день вводились 1 мл (0,5 мг) 0,05% раствора прозерина (через каждые 6 часов), 2 мл 2% раствора папаверина и 30 мг (1 мл) кетанова. Подкожно вводился 1 мл 1% раствора платифиллина. 11 пациентам к лечению были добавлены внутримышечные инъекции лонгидазы, дексаметазона по схеме: 1 день - 12 мг, 2 день – 8 мг, 3 день – 4 мг [1].

Полученные результаты и их обсуждение

Внезапное, даже бурное, начало заболевания на фоне полного благополучия, свидетельствовало об острой абдоминальной патологии. У всех пациентов в анамнезе отмечена лапаротомия или видеолапароскопический доступ к ОБП. А наличие схваткообразных болей в животе высокой интенсивности, задержки стула и газов не оставляло сомнений в пользу ОСКН. Диагноз подтверждали признаки ОКН, выявленные на обзорной рентгенограмме ОБП.

Для оценки динамики консервативной терапии выполнена серия рентгеновских снимков (каждые 6-8 часов) контрастного полипозиционного исследования кишечника с бариевой взвесью. Рентгенологические признаки течения ОСКН основывались на характеристике пассажа кишечного содержимого [6].

Контрастное вещество - сульфат бария обладает низкой токсичностью и не попадает в системный кровоток. Полностью выводится из кишечника через 24-48 часов. За счет своих адгезивных свойств, при приеме внутрь сульфат бария, обволакивая слизистую желудочно-кишечного тракта, способствует улучшению стимуляции пассажа кишечного содержимого [10].

Динамика консервативной терапии у данной группы больных была положительной. На второй день рентгенологические признаки ОКН не выявлялись, стали отходить газы, появился стул. Основанием для прекращения серии рентгенограмм являлась фиксация поступления контраста в нисходящие отделы толстой кишки.

Информативным было УЗИ ОБП с использованием «Фортранса». Препарат «Фортранс» применяется для лаважа кишечника, обладает слабительным действием и осмотическими свойствами. Действие препарата основано на сочетании высокомолекулярного полимера (макрогол 4000) с изотоническим раствором электролитов. Макрогол

препятствует всасыванию воды из желудка и кишечника и способствует ускоренной эвакуации кишечного содержимого, а электролиты стабилизируют водно-электролитный баланс организма [3, 6].

Выявляемый сонографический признак - депонирование жидкости в просвете кишечника с активной перистальтикой выше места препятствия, являлся основным. Отсутствие мобильности того или иного участка кишки указывало на ОСКН [6], определяя распространенность спаечного процесса. Следует отметить, что современные эндовидеоскопические малоинвазивные технологии не исключают развития фиброзно-дистрофических изменений брюшины. Длительная компрессия органов брюшной полости газом и растяжение брюшины в условиях повышенного внутрибрюшного давления способствует угнетению капиллярного кровотока. Дефицит кровоснабжения мезотелия вызывает снижение уровня активаторов плазминогена, что ведёт снижение антиадгезивных свойств брюшины и высушиванию её. Подаваемый в брюшную полость неувлажненный и не подогретый до температуры тела газ усугубляет ситуацию [1, 2, 12].

Выводы

Для определения признаков ОКН и уровня КН всегда актуальны результаты обзорной рентгенографии ОБП, которую необходимо выполнять всем больным.

Опробованный нами способ УЗИ ОБП с использованием «Фортранса» позволяет выявлять морфофункциональное начало КН, что способствует повышению эффективности метода и расширению показаний к нему.

Больным с признаками ОСКН без перитонеальных симптомов предпочтительно проведение консервативной терапии. А для оценки её эффективности необходимо контрастирование желудочно-кишечного тракта путем введения бариевой взвеси и последующей серией рентгеновских снимков.

Таким образом, сульфат бария и «Фортранс» применялись не только с диагностической, но и с лечебной целью.

Хорошо зарекомендовали себя схемы лечения ОСКН, включающие глюкозо-калиевые инфузии, прозерин, лонгидазу, дексаметазон по схеме: 1 день – 12 мг, 2 день – 8 мг, 3 день – 4 мг, показав лучшие результаты.

Больные были выписаны с купированным болевым синдромом, повторные обострения удлинились от одного месяца до полутора лет.

Литература

1. *Ларичев С.Е., Шаповальянц С.Г., Завьялов Б.Г. и др. Новые подходы в консервативном лечении острой спаечной тонкокишечной непроходимости. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021;6;45-53. [Larichev SE, Shapovalyants SG, Zavyalov BG, et al. New approaches in conservative treatment of acute adhesive small bowel obstruction. Khirurgiya. Zurnal im. NI Pirogova. 2021;6;45-53. (In Russ.)]. doi:10.17116/hirurgia202106145.*

2. *Орсич Е.О., Жидков С.А., Жидков А.С Проблема спаечной болезни брюшной полости. Молодой ученый. 2016;7(111);418-421. [Orsich EO, Zhidkov SA, Zhidkov AS. The problem of abdominal adhesions. Molodoj uchenyj. 2016;7(111);418-421. (In Russ.)].*

3. *Рыбаков К.Д., Седнев Г.С., Аскеров Э.М., и др. Современные методы диагностики спаечной кишечной непроходимости. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021;6;51-60. [Rybakov KD, Sednev GS, Askerov EM, et al. Modern methods for adhesive bowel obstruction diagnosis. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH). 2021;6;51-60. (In Russ.)]. doi:10.20340/vmi-rvz.2021.6.CLIN.3.*

4. *Lang R., Baumann P., Schmoor C., et al. A-Part Gel, an adhesion prophylaxis for abdominal surgery: a randomized controlled phase I–II safety study. Ann Surg Innov Res. 2015;9;5. doi: 10.1186 / s13022-015-0014-1.*

5. *Хаджибаев Ф.А., Мансуров Т.Т., Элмуродов Г.К. Вопросы диагностики острой кишечной непроходимости. Вестник экстренной медицины. 2021;14(1);77-83. [Hadzhibaev FA, Mansurov TT, Jelmurodov GK. Issues of diagnosis of acute intestinal obstruction. Vestnik jekstrennoj mediciny. 2021;14(1);77-83. (In Russ.)].*

6. *Хабаева М.Т., Гаглоева Д.Р. Возможности рентгенологического метода в дифференциальной диагностике острой спаечной кишечной непроходимости. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2020;39(2);38-42. [Habaeva MT, Gagloeva DR. The possibilities of the X-ray method in the differential diagnosis of acute adhesive intestinal obstruction. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2020;39(2);38-42. (In Russ.)]. doi:10.20340/vmi-rvz.2021.6.CLIN.3.*

7. *Бояринцев В.В. Хирургический больной: мультидисциплинарный подход [Электронный ресурс]. Под ред. Бояринцева В.В., Пасечника И.Н. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. с. 336. [Bojarincev VV Surgical patient: multidisciplinary approach. Pod red. Bojarinceva VV, Pasechnika IN. Moskva: GJeOTAR-Media, 2020. p. 336. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-5752-8.*

8. *Шабунин А.В., Маер Р.Ю., и др. Тактика врача-хирурга: практическое руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020. с. 296. [Shabunin AV, Maer RJu, et al. Tactics of a surgeon: a practical guide. Moskva: GJeOTAR-Media. 2020. p. 296. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-5523-4-SUR-2020-1-296.*

9. *Трофимов П.С. Дифференциальная диагностика пареза кишечника и ранней спаечной кишечной непроходимости у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде. Крымский журнал экспериментальной и*

клинической медицины. 2017;7,2;104-107. [Trofimov PS. Differential diagnosis of intestinal paresis and early adhesive intestinal obstruction in surgical patients in the early postoperative period. Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoj mediciny. 2017;7(2);104-107. (In Russ.)].

10. Саганов В.П., Бутуханов С.Б., Башкуев Б.Р., и др. Результаты диагностики и лечения толстокишечной непроходимости опухолевой этиологии в условиях ургентной хирургии. Вестник БГУ. Медицина и фармация. 2017;4;21-27. [Saganov VP, Butuhanov SB, Bashkuev BR, et al. Results of diagnosis and treatment of colonic obstruction of tumor etiology in urgent surgery. Vestnik BGU. Medicina i farmacija. 2017;4;21-27. (In Russ.)].

11. Catena F., Saverio S.Di, Coccolini F., et al. Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. World J Gastrointest Surg. 2016 Mar 27;8(3);222-231. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.222.

12. Yu K., Zhang X., Zhang Z., et al. Surgical and Conservative Management of Malignant Bowel Obstruction: Outcome and Prognostic Factors. Cancer Management and Research. 2020;12;7797. doi: 10.2147 / CMAR.S256219.

Резюме

Землянский И.Л. *Спаечная кишечная непроходимость: особенности диагностики и лечения.*

В работе поведен анализ результатов диагностики и лечения острой спаечной кишечной непроходимости. Опробован ранее предложенный метод, ультразвуковой диагностики с использованием «Фортранса». Возможности данного метода изучены у 43 пациентов. Проводилась общая оценка результатов клинического осмотра и инструментальных исследований, чем подтверждалась его эффективность. Наиболее эффективные изучены возможности у 43 пациентов при проведении с объективными данными клиническом осмотре, а также с данными инструментальных исследований. Высокая частота развития спаечной болезни брюшной полости и большая доля развития острой спаечной кишечной непроходимости диктуют необходимость поиска нового, и усовершенствования существующего комплекса лечебно-диагностических мероприятий для пациентов с данной патологией. Автор, исходя из позиций современных знаний и собственного опыта, рассматривает возможности диагностики и лечения заболевания и его осложнения.

Ключевые слова: спаечная болезнь, острая спаечная кишечная непроходимость, диагностика, лечение.

Summary

Zemlyansky I.L. *Adhesive intestinal obstruction: features of diagnosis and treatment.*

The paper analyzes the results of diagnosis and treatment of acute adhesive intestinal obstruction. The previously proposed method of ultrasound diagnostics using «Fortrans» has been tested. The most effective possibilities were studied in 43 patients when conducting a clinical examination with objective data, as well as with data from instrumental studies.The high incidence of abdominal adhesive disease and a large proportion of the development of acute adhesive intestinal obstruction dictate the need to find a new and improve the existing complex of therapeutic and diagnostic measures for patients with this pathology. The author, based on the positions of modern knowledge and his own experience, considers the possibilities of diagnosis and treatment of the disease and its complications.

Key words: adhesive disease, acute adhesive intestinal obstruction, diagnosis, treatment.

УДК 616.131-005.755-055.2-02:615.357

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ КРУПНЫХ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА

Л.Н. Иванова, Е.А. Луговсков, Ю.В. Сидоренко, Т.В. Сысойкина, Е.В. Пилиева, А.Д. Луговскова

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕТЛЯ ЛУКИ»

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является серьезной проблемой современной медицины, что обусловлено сложностью выявления, быстротой развития клинической картины, высокой летальностью, необходимостью применения современных методов исследования. В общей популяции ежегодно фиксируют 50-70 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения. По данным Европейского общества кардиологов, частота ТЭЛА достигает 100-200 случаев на 100 тыс. населения, занимая третье место в ряду причин сердечно-сосудистой смертности, второе - в ряду причин внезапной смерти и является наиболее частой причиной госпитальной летальности [6, 7].

Основной причиной ТЭЛА в 85,0% случаев является тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), в 3,4% - тромбоз верхней полой вены и ее притоков, в 3,2% - правых отделов сердца [4]. В 10-15% случаев источник эмболии остается неустановленным.

Одним из факторов риска возникновения ТЭЛА является бесконтрольный прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Препараты для оральной контрацепции были изобретены еще в 1960-х гг. и с тех пор завоевали широкое распространение как самый надежный и безопасный метод регулирования фертильности. Во многом это произошло благодаря агрессивному коммерческому продвижению со стороны фармацевтических компаний и неверному представлению врачей и населения о безопасном назначении этих препаратов женщинам.

КОК подразделяются на препараты I,II и III поколения, классифицируются по фазам (монофазные, двухфазные, трехфазные)

и по дозировке: высокодозированные > 35 мкг, низкодозированные - 30-35 мкг, микродозированные < 30 мкг.

Монофазные контрацептивы содержат одинаковое соотношение эстрогенов и гестагенов во всех активных таблетках упаковки. Двухфазные препараты делятся на два типа таблеток, которые содержат одинаковое количество эстрогенов, а вот уровень прогестина в них различается: в первой половине приема он ниже, чем во второй. Трехфазные КОК имеют уже три типа таблеток. Вопросы безопасности использования КОК продолжают оставаться ключевыми для клинической практики. При использовании синтетических аналогов женских половых гормонов повышается риск венозных тромбоэмболических осложнений, включая ТГВ и тромбоэмболию легочной артерии, и артериальных тромботических осложнений, включая острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт [8–10].

Первое сообщение о тромбоэмболиях у женщин, применяющих КОК, было опубликовано в 1961 году [2]. В 60-90-е годы XX века проблема взаимосвязи развития артериальных (инфаркт миокарда, инсульт) и венозных тромбозов с применением гормональной контрацепции была в центре внимания исследователей. В 1995 г. O. Olivieri и соавт [5,8] выявили возникновение ТГВ нижних конечностей у 14% женщин, принимавших гормональные контрацептивы (ГК), и у 2% пациенток, не использующих ГК.

В результате изучения патофизиологических механизмов развития тромбозов установлено, что синтетические эстрогены после их первого прохождения через печень повышают синтез большинства прокоагулянтных факторов, в то время как уровень антитромбина III снижается, повышается фибринолитическая активность крови, возрастает тенденция к агрегации тромбоцитов [3, 9]. Отмечено дозозависимое влияние эстрогенного компонента КОК на коагуляционный потенциал крови. Снижение дозы эстрогенов со 150 до 35-20 мкг привело к значительному уменьшению влияния ГК на свертывающую систему крови и повышению их безопасности [10]. Современные низкодозированные препараты вызывают значительное (на 10-20%) повышение концентрации фибриногена, факторов VII, VIII и X. В то же время на 10-20% уменьшается содержание протеина S [7]. Такой дисбаланс в системах антикоагулянтов и прокоагулян-

тов на фоне приема КОК может способствовать развитию тромбоза [6]. Абсолютный риск венозных тромбоэмболических осложнений при применении КОК возрастает с увеличением возраста, выраженности ожирения, при наличии недавно перенесенного хирургического вмешательства и при других наследственных или приобретенных тромбофилиях. В эпидемиологических исследованиях установлено, что относительный риск фатального венозного тромбоза и ТЭЛА при приеме КОК составляет 2,1%; нефатального венозного тромбоза - 3,8%, поверхностного венозного тромбоза - 2,7% [5, 7, 11].

Несмотря на то, что в настоящее время данные о гиперкоагуляционном эффекте КОК хорошо изучены, эти препараты широко применяются женщинами самостоятельно или назначаются гинекологами без учета риска возможных тромбоэмболических осложнений.

Полученные результаты и их обсуждение

Приводим клинический случай ТЭЛА у пациентки на фоне приема КОК.

Пациентка С., 37 лет поступила в специализированное отделение интенсивной терапии с жалобами на интенсивную одышку инспираторного характера, чувство нехватки воздуха в покое, усиливающиеся при незначительной физической нагрузки, чувство дискомфорта в прекардиальной области. Из анамнеза заболевания следовало, что ухудшение состояния появилось 7 дней назад, когда впервые отметила выше перечисленные жалобы. В течение недели состояние ухудшалось, одышка возникала в покое и усиливалась при незначительной физической нагрузке, появилась выраженная общая слабость.

Из акушерского анамнеза: 2 беременности, 2 родов, последние - год назад, после которых назначен линдинет 20 (низкодозированный монофазный пероральный комбинированный контрацептивный препарат), коррекция дозы проводилась 8 месяцев тому назад.

Объективно: состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, сухие, выраженный акроцианоз носогубного треугольника. ЧД - 25-28 в минуту, над всей поверхностью легких выслушивается жесткое дыхание, хрипы отсутствуют. Сердечная деятельность ритмичная, тоны приглушены, выраженная тахикардия (ЧСС

96 в минуту), АД -90/60 мм рт.ст. Живот мягкий безболезненный, печень не пальпируется. Отеков нижних конечностей нет.

В ходе лабораторной диагностики помимо стандартных методов обследования были проведены специфические исследования: анализ крови на D-Димер (больше 15 000 при норме до 885 мг ФЭЕ/мл), на содержание тропонина (Т - 45,37 pg/ml при норме<24,9 pg/ml). При оценке коагуляционных свойств крови отмечалось повышение протромбинового времени (21 секунда при норме 12-18 секунд).

Учитывая существенное повышение Д-димера, тропонина Т, после стабилизации состояния больной было проведен ряд инструментальных исследований.

ЭКГ: на фоне синусового ритма отмечалась систолическая перегрузка правых отделов сердца. Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей не зафиксировало тромбоза вен нижних конечностей. При проведении ЭхоКС отмечалась дилатация правого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, легочная гипертензия II степени (давление в легочной артерии (ЛА) 54 мм рт. ст). Зарегистрирована дыхательная недостаточность II степени: $SpO_2 FiO_{2\,(21\%)}$ – 76%; SpO_2 на O_2 (6л/мин) - 93%.

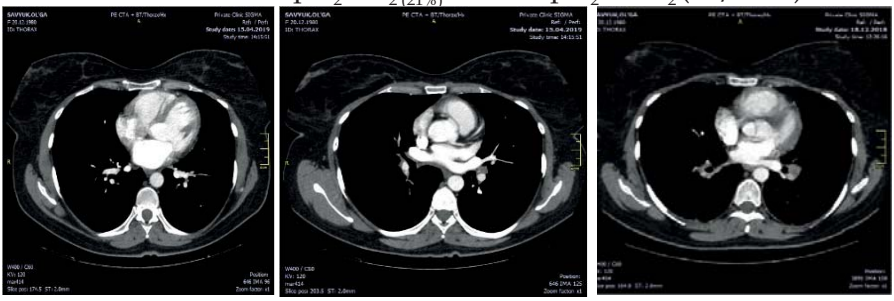

Рисунок 1. Тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии.

С учетом данных лабораторных и инструментальных методов исследования, выставлен предварительный диагноз ТЭЛА. После стабилизации состояния с целью верификации диагноза принято решение провести МСКТ органов грудной полости с внутривенным усилением в режиме ангиопульмонографии. При проведении МСКТ зафиксированы КТ–признаки тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий, в частности в правой легочной артерии тромб толщиной до 18 мм, распро-

страняющийся вверх в просвет верхне- и среднедолевой артерии. Также тромбы визуализируются в сегментарных артериях S2, S3, S4, S6. В левой главной легочной артерии визуализируется тромб толщиной до 17 мм, продолжающийся в просвет верхне- и нижнедолевой артерии (см. Рисунок 1).

После проведения МСКТ был выставлен клинический диагноз ТЭЛА крупных ветвей.

Начато лечение согласно протоколам и клиническим рекомендациям лечения ТЭЛА. До постановки клинического диагноза были назначены: аспирин - кардио - 100мг/сут в комбинации с клопидогрелем - 75 мг/сут и клексаном - 0,6 мг 2 раза в день п/к; после верификации диагноза аспирин и клопидогрель отменены, добавлены ксарелто по 15 мг 2 раза в день, силденафил - 50 мг 2 раза в день, верошпирон - 25 мг 1 раз в день. В течение 8 дней больная получала оксигенотерапию (6л/мин).

В ходе лечения отмечалась положительная динамка, дыхательная недостаточность снизилась до первой степени, стабилизировалось АД до уровня 120/80 мм рт. ст. На 14 сутки проведена контрольная ЭхоКС: отмечалось снижение давления в ЛА до 33 мм рт. ст. На ЭКГ признаков систолической перегрузки не зафиксировано. При проведении контрольной ангиопульмонографии с контрастированием на 21 сутки признаков тромбоэмболии легочных артерий не выявлено (Рисунок 2).

Рисунок 2. Контрольная агиопульмонография с контрастированием.

Выводы

1. При назначении препаратов оральной контрацепции следует оценить риск тромботических осложнений, в том числе наличие отягощающих факторов (курение, врожденные и приобретенные

нарушения в системе гемостаза, врожденные пороки сердца), базовое состояние гемостаза (тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз, уровень Д-димера), основные параметры сердечно-сосудистой системы с использованием ангиопульмонографии с контрастированием, обзорной рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ, эхокардиографии.

2. При возникновении неспецифических жалоб (одышка, чувство нехватки воздуха, боль в грудной клетке, снижение толерантности к физической нагрузке) исключить тромботические осложнения у пациенток, длительно принимающих (более 6 месяцев) КОК.

Литература

1. *Бокарев И.Н., Попова Л.В. Бокарева И.Н. (ред). Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. 2-е изд.*
2. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути их решения. Медицина труда, восстановительная и профилактическая медицина. 2010; 13: 257-64. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular diseases at the beginning of the 21st century: medical, social, demographic aspects and ways to solve them. Occupational medicine, restorative and preventive medicine. 2010; 13: 257-64.(In Russ.)]*
3. *Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4 (вып. 2):3-37.*
4. *Савельев В.С., Бокарев И.Н. и др. Венозные тромбозы и тромбоэмболия легочных артерий (рекомендации по профилактике, диагностике и лечению). Разработаны рабочей группой экспертов ВАПИТГИПС им. А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова и Ассоциацией флебологов России. Ярославль; 2006.*
5. *Тюкалова Л. И., Сотникова Л. С., Павлова И. Б. Осложнения заместительной гормональной терапии у женщин групп риска. Клинические маски немассивной ТЭЛА / Социально значимые аспекты общей медицинской практики. Актуальные вопросы эндокринологии: материалы науч.-практ. конф. Северск, 2014:137–139. [Tyukalova L. I., Sotnikova L. S., Pavlova I. B. Complications of hormone replacement therapy in women at risk. Clinical masks for non-massive pulmonary embolism / Socially significant aspects of general medical practice. Current issues of endocrinology: scientific and practical materials. conf. Seversk, 2014:137–139. (In Russ.)]*
6. *Шишкова В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов. Журнал международной медицины. 2013; 1 (2): 56-61. [Shishkova V.N. Modern oral contraception and the risk of thrombosis. Journal of International Medicine. 2013; 1 (2): 56-61. (In Russ.)]*

7. *Baillargeon J.P., McClish D.K., Essah P.A., Nestler J.E. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005;90:3863–3870.*

8. *Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: technical report series. Geneva: WHO, 1998.*

9. *Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Büller H.R., Decousus H., Gallus A.S. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2010; 363(26): 2499-510.*

10. *Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., Decousus H., Jacobson B.F., Minar E. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2012; 366(14): 1287-9.*

11. *Chan W. S., Ray J., Wai E. K. et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oralcontraceptives: a critical evaluation of the evidence. Arch. Intern. Med. 2004;164:741–7.*

12. *Sidney S., Petitti D. B., Soff G. A. et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. Contraception. 2004;70:3–10.*

Резюме

Иванова Л.Н., Луговсков Е.А., Сидоренко Ю.В., Сысойкина Т.В., Пилиева Е.В., Луговскова А.Д. *Клинический случай тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий на фоне приема комбинированного орального контрацептива.*

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является серьезной проблемой современной медицины. Одним из факторов риска возникновения ТЭЛА является бесконтрольный прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Риск венозных тромбоэмболических осложнений при применении КОК возрастает с увеличением возраста, выраженности ожирения, при наличии недавно перенесенного хирургического вмешательства и при других наследственных или приобретенных тромбофилиях. В работе представлен клинический случай возникновения тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий на фоне приема комбинированного орального контрацептивов.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерий, комбинированные оральные контрацептивы.

Summary

Ivanova L.N., Lugovskov E.A., Sidorenko Yu.V., Sysoikina T.V., Pilieva E.V., Lugovskova A.D. *Clinical case of thromboembolia of large branches of the pulmonary arteries in the background of reception of combined oral contraceptive.*

Pulmonary embolism (PE) is a serious problem in modern medicine. One of the risk factors for PE is uncontrolled use of combined oral contraceptives (COCs). The risk of venous thromboembolic complications in the use of COCs increases with age, the severity of obesity, in the presence of recent surgery and with other hereditary or acquired thrombophilia. The article presents a clinical case of thromboembolism of large branches of the pulmonary arteries while taking combined oral contraceptives.

Key words: PE, oral contraceptives, therapy.

УДК 616.329-000-030.3

ПИЩЕВОД БАРРЕТА

А.В. Торба, Х.-А. Азаб
ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»»

Введение

Аденокарцинома пищевода (EAC) возникает из «пищевода Барретта» (BE), и в 2020 году во всем мире почти у 86 000 пациентов был диагностирован EAC [1]. Аденокарцинома Барретта, возможно, является пятым по смертности раком в мире с 5-летней выживаемостью менее 20% [2]. Известно, что только у 13% пациентов с EAC в одной когорте наблюдался BE [3]. Как скрининг на BE, так и наблюдение за пациентами с подтвержденным BE связаны с огромными затратами. Экономическая целесообразность скрининга «пищевода Барретта» зависит от обследуемой популяции и используемого метода. В одном исследовании отмечена стоимость 22 000 долларов США за год жизни одного пациента с поправкой на качество (QALY) при использовании седативной эндоскопии для скрининга [4]. Затраты включают эндоскопию, а также немаловажную стоимость длительного подавления кислотного рефлюкса.

Целью обзора является описание основы нынешней практики по скринингу и надзору «пищевода Барретта», а также недостатков и предполагаемых потенциальных инноваций для улучшения.

Материалы и методы исследования

В этом обзоре использовалась информация из баз данных PubMed и Google. Ключевые слова поиска включали, помимо прочего, BE, скрининг, динамическое наблюдение «пищевода Барретта и терапию Барретта».

Скрининг и наблюдение Барретта основаны на парадигме биологического прогрессирования от нормальной плоскоклеточной слизистой оболочки пищевода к недиспластическому пищеводу Барретта (NDBE), к дисплазии низкой степени BE (LGD) и, в конечном итоге, к дисплазии высокой степени (HGD) и EAC. Эта парадигма вызывает сомнения, - или трансформация может быть быстрой, поскольку EAC нередко диагностируется у пациентов с NDBE [5].

Ежегодная заболеваемость EAC при NDBE составляет <0,5%, при этом примерно у 1,7% развивается HGD или EAC при LGD [6]. Развитие EAC при HGD широко варьируется в опубликованных когортах, но может достигать 19% в год [7]. Скорость прогрессирования LGD определить сложнее из-за различий в дизайне исследований и когортах. Заболеваемость HGD/EAC колебалась от немного выше, чем у NDBE, до гораздо более высоких показателей [6]. В одном исследовании при стойкой LGD отмечалось ежегодное прогрессирование заболевания у 2,3% и почти у 1,5% развитие EAC [8]. Наличие дисплазии в эндоскопических биоптатах определяет частоту наблюдения и необходимость конкретного вмешательства.

Американский колледж гастроэнтерологии рекомендует эндоскопический скрининг NDBE каждые 3–5 лет, и указывают на более частый скрининг при LGD (каждые 6–12 месяцев), если не было хирургического вмешательства, и при HGD (каждые 3 месяца) с резекцией пищевода как крайней мерой для HGD [9].

Использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) может замедлить прогрессирование, включая развитие EAC, у пациентов с болезнью Барретта [10]. Это преимущество может быть усилено одновременным применением противовоспалительных препаратов, таких как аспирин [11]. Польза фундопликации для предотвращения прогрессирования синдрома Барретта более спорна, но может играть роль в усилении эндоскопической абляции [12,13].

Дефицит скрининга. Самый вопиющий недостаток подхода к аденокарциноме Барретта заключается в том, что существенная часть подходящих пациентов не проходит скрининг на BE. Большинство больных EAC находятся в запущенном состоянии, и лечение не является излечивающим. EAC происходит от BE, который, в свою очередь, связан с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). BE может возникнуть у 14% пациентов с ГЭРБ, и у 1% пациентов с BE развивается EAC [14]. Недавно в США было отмечено более чем четырехкратное увеличение EAC [15]. Большинство субъектов EAC не участвовали в программе скрининга на момент постановки диагноза, однако скрининг улучшает прогноз, поскольку у прошедших скрининг пациентов диагноз обычно ставится на более ранней стадии, чем у не прошедших скрининг [16]. Факторы риска EAC такие же, как и для BE, и включают возраст >50 лет, мужской пол, морбидное ожирение, европеоидную расу,

курение и семейный анамнез ЕАС. Наличие хиатальной грыжи и симптомов хронической ГЭРБ являются лишь умеренными предрасполагающими факторами. Возраст является важным фактором развития ЕАС; в одной когорте было только 10% больных ЕАС <50 лет [17]. Считается, что азиаты и афроамериканцы подвергаются более низкому риску развития ВЕ [18]. Инфекция Helicobacter pylori (H. Pylori), аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, а также статины уменьшают склонность к ВЕ и ЕАС [19].

Подбор пациентов, подходящих для скрининга «Барретта», на основе симптомов проблематична. Изжога и регургитация считаются классическими симптомами ГЭРБ, однако ГЭРБ может иметь множество атипичных и внепищеводных проявлений. Распространенность ГЭРБ в США превышает 20% у взрослых, что указывает на огромный потенциал для скрининга «Барретта» [20]. У четверти большой когорты ветеранов США без жалоб на ГЭРБ был выявлен ВЕ при проведении эндоскопии после скрининговой сигмоидоскопии [21]. Шведское исследование показало, что почти половина субъектов с диагнозом ВЕ не отмечала симптомов перед эндоскопическим обследовании [22]. Глобальное исследование показало, что исключение изжоги в качестве необходимого критерия значительно повышает возможность участия в скрининге [23].

Скрининг и наблюдение. Крупнейшие гастроэнтерологические общества США и Великобритании имеют схожие рекомендации по скринингу и наблюдению «Барретта» [24-27]. Биопсия неравномерных Z-линий, включая крошечные ВЕ, обычно выполняется, несмотря на рекомендации выполнять биопсию только в том случае, если над верхушкой складок имеется слизистая оболочка цвета мяса лосося размером один сантиметр или более [28]. Рекомендуется провести минимум восемь биопсий, чтобы исключить ВЕ, что может быть затруднительно при небольших участках слизистой оболочки, напоминающей лососевого [29]. Наблюдение за установленным ВЕ определяется продолжительностью наличия ВЕ и степенью дисплазии с недавним соответствующим увеличением интервала до каждых 5 лет для недиспластического ВЕ [24,25]. К сожалению, дисплазия плоской слизистой оболочки неотличима от эпителия типа «Барретта». Для оценки дисплазии используется проверенная временем практика случайного отбора проб из участков похожих на «Барретта». Обычно исследование в белом свете первоначально проводится с намерением следовать протоколу Сиэтла,

согласно которому биопсия из четырех квадрантов проводится через 2 см в продольном направлении без дисплазии и с интервалом в 1 см при дисплазии. Подавляющее большинство сформированных BE, включая HGD и EAC, выявляются, но эта практика неоптимальна, и пропущенная патология имеет серьезные последствия [30]. Вызывает обеспокоенность тот факт, что BE определяется не точно при эндоскопии, поскольку более чем у половины пациентов с EAC в одной когорте диагноз диагностируется в течение 1 года после индексной скрининговой эндоскопии [31]. Более того, протокол не соблюдается должным образом, особенно, в государственных диагностических центрах [32]. Приверженность лечению может снижаться с увеличением продолжительности BE, несмотря на вероятный более высокий риск развития далеко зашедшей патологии [33]. Электронная хромоэндоскопия (узкоспектральная визуализация, I-сканирование, визуализация с помощью синего лазера) легко доступна и улучшает визуализацию и определение границ поражений Барретта [34]. Хромоэндоскопия уксусной кислотой - простой метод, который также может улучшить выявление прогрессирующих поражений «Барретта» [35]. Эти дополнительные методы могут улучшить на 33% выявление дисплазии и обеспечить прямую биопсию, но не исключают необходимости биопсии всей области «Барретта» по протоколу Сиэтла [34-36]. Конфокальная лазерная эндоскопия и объемная лазерная эндомикроскопия являются более дорогостоящими дополнительными методами определения распространенной патологии. Они многообещающие, но нуждаются в дальнейшей проверке и надежной маркировке обозначения областей для последующей биопсии или резекции [37,38]. Разработки с использованием искусственного интеллекта (ИИ) рассматриваются для улучшения обнаружения дисплазии и карциномы в эпителии Барретта [39].

Патология Острый эзофагит затрудняет диагностику BE и дисплазии, а их наличие требует повторной эндоскопии после влияния кислоты [24]. Однако воспаление может быть микроскопическим, способствуя гипердиагностике дисплазии, включая HGD [40]. Существует заметная вариабельность между наблюдателями в интерпретации патологии NDBE, INDBE (неопределенная для дисплазии Барретта) и LGD [41]. Определение патологии BE имеет решающее значение для прогноза и выбора метода лечения, поэтому требуется согласие как минимум двух экспертов-патологов [24]. Квалификация эксперта-патологоанатома в некоторой степени субъективна

и связана с опытом интерпретации [42]. Окрашивание на p53 является хорошо проверенным методом выявления ранней дисплазии крипт [43]. Аберрантное иммуноокрашивание p53 в эпителии Барретта тесно связано с прогрессированием в сторону HGD и EAC [44]. Скорость прогрессирования у пациентов с БЭ с NDBE, INDBE и LGD может варьироваться от вялого до быстрого прогрессирования, и система TissueCypherTM разрабатывает оценку риска в этих группах, используя клинические и патологические данные, включая биомаркеры [45]. Например, указанной моделью показано, что у 78% когорты из 155 пациентов с BE-LGD не наблюдалось патологического прогрессирования при наблюдении в течение почти 8 лет, а у остальных развивались HGD или EAC обычно в течение 3 лет [46].

Трансэпителиальный сбор клеточного состава обширной площади (WATS) с использованием щеточной биопсии является полезным дополнением к биопсии во время эндоскопии и позволяет брать образцы с большей площади поверхности [26]. Мета-анализ показал, что приростная эффективность WATS при дисплазии в значительной степени зависела от уровня дисплазии в исследуемой популяции и колебалась от 2% до 13% [47].

Альтернативный скрининг. Пациенты с низким уровнем риска или не желающие проводить традиционную эндоскопию могут быть рассмотрены для альтернативных методов скрининга. Капсульная эндоскопия с использованием двухкамерной капсулы и высокой скоростью получения кадров доступна уже около двух десятилетий, но, по-видимому, непопулярна как среди практикующих врачей, так и среди пациентов [48]. Трансназальную эндоскопию без седации можно проводить только с местной анестезией, но ее использование затруднено из-за дискомфорта пациента, отсутствия процедурной подготовки и невозможности периодической биопсии [49]. В интересных новых устройствах для сбора тканей используются растворимые капсулы (Cytosponge, EsophaCap), прикрепленные к нити или шовному материалу, которые содержат сжимаемую полиуретановую губку, и эта губка сферически расширяется при растворении капсулы [24,50]. Эти устройства и баллонное устройство (EsoCheck) получают материал при извлечении [24,50]. Полученный клеточный материал, в зависимости от устройства, анализируется на наличие различных биомаркеров, таких как фактор трилистника 3 или маркеры метилированной ДНК [24,50]. В одном анализе Cytosponge даёт экономическую эффективность в

размере 15 700 долларов США [4]. Цитоспонж не зависит от оператора, имеет относительно простое оборудование и предположительно может применяться в условиях первичной медико-санитарной помощи [51]. В пилотном исследовании почти 40% участников были готовы использовать Cytosponge, а прогностическая ценность положительного результата у пациентов с ГЭРБ без предварительной эндоскопии составила почти 60% [52]. Cytosponge признан альтернативным методом скрининга BE у пациентов с ГЭРБ и другими факторами риска [24]. Было показано, что «электронный нос» обнаруживает летучие органические соединения в выдыхаемом воздухе, что коррелирует с BE [53]. Эти скрининговые тесты в целом продемонстрировали чувствительность и специфичность от хорошей до отличной, но для оценки BE по-прежнему необходима эндоскопия, а для определения дисплазии требуется биопсия, полученная обычным способом.

Значение скрининга. Опыт предотвращения развития EAC в целом и даже у лиц с известным BE настолько слаб, что скрининг на BE был поставлен под сомнение [5,54]. Основные препятствия включают проведение скрининга и, следовательно, выявление BE до развития рака [54,55]. Другая провокационная гипотеза заключается в том, что большая часть EAC исходит из желудочно-пищеводного перехода (GEJ) или короткого сегмента BE, что противоречит современным рекомендациям [54]. Трезвый вывод из резецированных образцов EAC заключается в том, что кишечная метаплазия не всегда выявляется, и недавняя гипотеза заключается в том, что метаплазия не является необходимой для развития EAC [56].

В крупном британском исследовании (продолжающимся) будет сравниваться эндоскопический скрининг, проводимый раз в два года, с эндоскопией, основанной только на симптомах, у пациентов с болезнью Барретта без дисплазии в течение 10-летнего периода. Дизайн данного исследования предполагает сомнительную ценность регулярного скрининга [57].

Резекция и абляция. Недавние инновации в резекции и абляции BE произвели революцию в области, где ранее BE-HGD и внутрислизистая EAC обычно требовали эзофагэктомии. Фотодинамическая терапия была альтернативой, но имела ограниченную доступность, а также была затруднена из-за высокой стоимости и связанных с ней осложнений, таких как длительная фоточувствительность после лечения и склонность к стриктурам пищевода. Ре-

комендуют эндоскопическую резекцию любых выступающих над поверхностью или подозрительных участков с последующей абляцией всего эпителия Барретта. В дальнейшем эндоскопическое наблюдение диктуется патологией и может быть интенсивным.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭМР) выполняется либо путем перевязки бандажей, либо посредством инъекции в подслизистую оболочку с методом «отсасывание и разрез», и оба метода технически просты и, обычно, с минимальными осложнениями. Эндоскопическая подслизистая диссекция [ESD] обычно применяется для больших участков (>2 см), требующих резекции, а также для депрессивных/изъязвленных участков и областей, подвергаемых манипуляциям (предварительная абляция, EMR) [58]. Эти методы резекции имеют двойное преимущество: удаляют потенциально прогрессирующие поражения и вызывают обширную патологию тканей, что позволяет принять оптимальное решение.

Не было продемонстрировано, что эндоскопическое ультразвуковое исследование особенно полезно при оценке поражений Барретта [59]. Подслизистая инвазия обычно требует эзофагэктомии, но существует поддержка резекции ESD для поражений с ограниченной подслизистой инвазией (<500 мкм), хорошей дифференцировкой и отсутствием лимфоваскулярной инвазии, предпочтениям пациента и фактора состояния [60]. T1b EAC может иметь меньшую склонность к метастазам в лимфатические узлы, чем считалось ранее, и терапия смещается в сторону эндоскопической резекции для субъектов с низким риском и тех, кто не является хорошим кандидатом на хирургическое вмешательство. Клинические испытания продолжаются [61,62].

Частичная предварительная резекция (ЭМР) более крупных поражений проблематична из-за значительной частоты рецидивов, и предпочтительным является подслизистая ЭСР [58,60]. Радиочастотная абляция (РЧА) является наиболее часто используемым методом абляции Барретта, имеет наилучшие результаты и поэтому считается золотым стандартом [60,63]. РЧА предназначена только для планарной BE, а любые узловые или депрессивные области удаляются или направляются на операцию в зависимости от патологии. РЧА имеет превосходную эффективность и небольшое количество осложнений. Систематический обзор и объединенный анализ 20 исследований РЧА при абляции BE (часто после ЭМИ) показали, что в 73% случаев наблюдалось полное устранение мета-

плазии и в 93% - эрадикация дисплазии/внутрислизистого EAC [64]. Приблизительная частота осложнений составила 10% стриктур, 1% кровотечений и 0,2% перфорации [64]. Частота рецидивирующей кишечной метаплазии/дисплазии/EAC составила 16%, 3%, 1,4% соответственно [64]. Это исследование также показало, что полная ЭМИ всего BE связана с большим количеством осложнений, чем сегментарная ЭМИ с последующей РЧА [64]. ЭМИ перед РЧА и увеличение продолжительности BE связаны с большим количеством осложнений и, возможно, снижением эффективности [65,66]. Технические неудачи включают незаживающий острый эзофагит и стойкую BE, а вмешательство должно включать прекращение курения, оценку соблюдения режима лечения и, возможно, увеличение дозировки, а также периодическую необходимость фундопликации [67].

Криотерапия BE, применяемая либо с помощью спрея (жидкий азот), либо с помощью баллона (закись азота), также оказалась эффективной и относительно безопасной [68,69]. Некоторые центры предлагают криотерапию, а также РЧА, и перекрестная терапия может быть полезной [70]. Аргоноплазменная коагуляция (АПК) доступна в большинстве центров и используется для BE в течение многих лет, но эффективность, по-видимому, несколько ниже, а безопасность может вызывать беспокойство при больших участках абляции [71]. Гибридный АПК, при котором подслизистый подъем создается до абляции, может быть более безопасным и на сегодняшний день дает многообещающие результаты, в том числе в качестве спасательного метода [72]. Существует опасение по поводу рецидивирующей или остаточной ПБ после кажущейся полной абляции с помощью РЧА или любого другого метода. Обнаружение при эндоскопии может быть затруднено из-за покрывающей новообразованной слизистой оболочки. Скрытые или подплоскоклеточные железы BE могут встречаться у 91% пациентов после РЧА, но значение этого неясно, и авторы предполагают вероятное вялотекущее прогрессирование [73,74]. Современные руководящие принципы, основанные на фактических данных, повышают интенсивность наблюдения в зависимости от патологии, предшествующей вмешательству, и делают его менее частым, чем обычно практикуется.

Больных с низкой степенью дисплазии (LGD) можно обследовать через 1 и 3 года, а пациентов с HGD или EAC - через 3, 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно [75]. Большинство рецидивов отме-

чаются в течение 1 года после терапии и локализуются в ГЭП или в дистальном отделе пищевода [76]. Ввиду этого, возможно, более рационально провести обширную биопсию в этих областях, поскольку результат случайных биопсий в области довольно низок, хотя любая выступающая область должна быть, по крайней мере, подвергнута биопсии и предпочтительно удалена [77].

Перспективы. Огромный разрыв между ресурсами, вложенными как в скрининг БЭ, так и в наблюдение за установленными пациентами с ВЕ, по сравнению с минимальной долей ЕАС, обнаруженной на излечимой стадии, очевиден. Однако в этой сфере есть оптимистические перспективы. Более широкий, но практичный эндоскопический скрининг предлагается для лиц с эпидемиологическими признаками, повышающими склонность к ВЕ, но с меньшим акцентом на такие симптомы, как изжога. Было предложено ввести маркировку пациентов в электронных записях по характеристикам, которые сделали бы их кандидатами на скрининг ВЕ [78]. Практически эндоскопию можно рассматривать во время скрининговой контрольной колоноскопии. Повышенная стоимость такого скрининга на ВЕ может быть компенсирована отказом от непродуктивных эндоскопических методов, таких как биопсия ГЭП и «мини-Барретта». Лучшее соблюдение рекомендуемых интервалов для скрининга ВЕ также может снизить затраты, поскольку позволит избежать эндоскопического скрининга у лиц с малой вероятностью ВЕ или у лиц с явно уменьшенной оставшейся продолжительностью жизни. Более строгое соблюдение рекомендуемых эндоскопических методов во время скрининга и наблюдения также имеет первостепенное значение. Следует использовать электронную хромоэндоскопию или хромоэндоскопию уксусной кислотой. Неэндоскопические методы выявления ВЕ после дополнительной валидации могут быть предложены в качестве первоначального обследования для лиц из групп меньшего риска старше 50 лет. Таким образом, можно достичь цели широкого скрининга. Клинические/патологические градации [например, TissueCypherTM] потенциально могут оптимально определять интервалы наблюдения для гетерогенных групп (NDBE, INDBE, LGD) и, вероятно, еще больше повлияет на эндоскопическую и патологическую градацию ВЕ. Эндоскопическая абляционная терапия ВЕ с дисплазией и внутрислизистым ЭАС чрезвычайно эффективна, и последующие инновации могут оправдать менее строгий постабляционный мониторинг.

Выводы

Существуют многочисленные проблемы в ведении и лечении BE и EAK, связанные с недавними инновациями, которые, вероятно, улучшат методы скрининга и положительно повлияют на прогноз для пациентов с BE. Парадигма диагностики и лечения BE быстро меняется с появлением последних технологических инноваций, и на горизонте, вероятно, появятся более эффективные разработки.

Литература

1. Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. Gastroenterology 2022;163:649-658.e2. 10.1053/j.gastro.2022.05.054

2. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2008;168:237-49. 10.1093/aje/kwn121

3. Tan MC, Mansour N, White DL, et al. Systematic review with meta-analysis: prevalence of prior and concurrent Barrett's oesophagus in oesophageal adenocarcinoma patients. Aliment Pharmacol Ther 2020;52:20-36. 10.1111/apt.15760

4. Benaglia T, Sharples LD, Fitzgerald RC, et al. Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and nonendoscopic cytosponge screening for Barrett's esophagus. Gastroenterology 2013;144:62-73.e6. 10.1053/j.gastro.2012.09.060

5. van Putten M, Johnston BT, Murray LJ, et al. 'Missed' oesophageal adenocarcinoma and high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus patients: A large population-based study. United European Gastroenterol J 2018;6:519-28. 10.1177/2050640617737466

6. Singh S, Manickam P, Amin AV, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2014;79:897-909.e4; quiz 983.e1, 983.e3.

7. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. N Engl J Med 2009;360:2277-88. 10.1056/NEJMoa0808145

8. Kestens C, Offerhaus GJ, van Baal JW, et al. Patients With Barrett's Esophagus and Persistent Low-grade Dysplasia Have an Increased Risk for High-grade Dysplasia and Cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:956-962.e1. 10.1016/j.cgh.2015.12.027

9. American Gastroenterological Association , Spechler SJ, Sharma P, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011;140:1084-91. 10.1053/j.gastro.2011.01.030

10. Chen Y, Sun C, Wu Y, et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2021;147:2681-91. 10.1007/s00432-021-03544-3

11. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus [AspECT]: a randomised factorial trial. Lancet 2018;392:400-8. Erratum in: Lancet 2018;392:2552. 10.1016/S0140-6736[18]31388-6

12. Wilson H, Mocanu V, Sun W, et al. Fundoplication is superior to medical therapy for Barrett's esophagus disease regression and progression: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2022;36:2554-63. 10.1007/s00464-021-08543-6

13. Johnson CS, Louie BE, Wille A, et al. The Durability of Endoscopic Therapy for Treatment of Barrett's Metaplasia, Dysplasia, and Mucosal Cancer After Nissen

Fundoplication. J Gastrointest Surg 2015;19:799-805. 10.1007/s11605-015-2783-6

14. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. Surg Clin North Am 2012;92:1077-87. 10.1016/j.suc.2012.07.008

15. Nassri A, Zhu H, Muftah M, et al. Epidemiology and Survival of Esophageal Cancer Patients in an American Cohort. Cureus 2018;10:e2507. 10.7759/cureus.2507

16. Codipilly DC, Chandar AK, Singh S, et al. The Effect of Endoscopic Surveillance in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2018;154:2068-2086.e5. 10.1053/j.gastro.2018.02.022

17. Strauss A, Min EJ, Long Q, et al. Is the age of diagnosis of esophageal adenocarcinoma getting younger? Analysis at a tertiary care center. Dis Esophagus 2020;33:doz112. 10.1093/dote/doz112

18. Sharma P, Wani S, Romero Y, et al. Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2008;103:2669-80. 10.1111/j.1572-0241.2008.02089.x

19. Schneider JL, Corley DA. The Troublesome Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Gastrointest Endosc Clin N Am 2017;27:353-64. 10.1016/j.giec.2017.03.002

20. Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. JAMA Surg 2016;151:73-8. 10.1001/jamasurg.2015.4233

21. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. Gastroenterology 2002;123:461-7. 10.1053/gast.2002.34748

22. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. Gastroenterology 2005;129:1825-31. 10.1053/j.gastro.2005.08.053

23. Sawas T, Zamani SA, Killcoyne S, et al. Limitations of Heartburn and Other Societies' Criteria in Barrett's Screening for Detecting De Novo Esophageal Adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:1709-18. 10.1016/j.cgh.2021.10.039

24. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. Am J Gastroenterol 2022;117:559-87. 10.14309/ajg.0000000000001680

25. Muthusamy VR, Wani S, Gyawali CP, et al. AGA Clinical Practice Update on New Technology and Innovation for Surveillance and Screening in Barrett's Esophagus: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:2696-2706.e1. 10.1016/j.cgh.2022.06.003

26. ASGE Standards of Practice Committee , Qumseya B, Sultan S, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2019;90:335-359.e2. 10.1016/j.gie.2019.05.012

27. di Pietro M, Fitzgerald RC; BSG Barrett's guidelines working group. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. Gut 2018;67:392-3. 10.1136/gutjnl-2017-314135

28. Wani S, Williams JL, Falk GW, et al. An Analysis of the GIQuIC Nationwide Quality Registry Reveals Unnecessary Surveillance Endoscopies in Patients With Normal and Irregular Z-Lines. Am J Gastroenterol 2020;115:1869-78. 10.14309/ajg.0000000000000960

29. Harrison R, Perry I, Haddadin W, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. Am J Gastroenterol 2007;102:1154-61. 10.1111/j.1572-0241.2007.01230.x

30. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D, et al. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 2001;46:1892-8. 10.1023/A:1010678913481

31. Visrodia K, Singh S, Krishnamoorthi R, et al. Magnitude of Missed Esophageal

Adenocarcinoma After Barrett's Esophagus Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2016;150:599-607.e7; quiz e14-5. 10.1053/j.gastro.2015.11.040

32. Roumans CAM, van der Bogt RD, Steyerberg EW, et al. Adherence to recommendations of Barrett's esophagus surveillance guidelines: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy 2020;52:17-28. 10.1055/a-0995-0134 33.

34. Everson MA, Lovat LB, Graham DG, et al. Virtual chromoendoscopy by using optical enhancement improves the detection of Barrett's esophagus-associated neoplasia. Gastrointest Endosc 2019;89:247-256.e4. 10.1016/j.gie.2018.09.032

35. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A, et al. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2016;83:57-67.e1. 10.1016/j.gie.2015.07.023

36. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1562-70.e702. 10.1016/j.cgh.2013.06.017

37. Xiong YQ, Ma SJ, Zhou JH, et al. A meta-analysis of confocal laser endomicroscopy for the detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:1102-10. 10.1111/jgh.13267

38. Houston T, Sharma P. Volumetric laser endomicroscopy in Barrett's esophagus: ready for primetime. Transl Gastroenterol Hepatol 2020;5:27. 10.21037/tgh.2019.11.16

39. de Groof AJ, Struyvenberg MR, van der Putten J, et al. Deep-Learning System Detects Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus With Higher Accuracy Than Endoscopists in a Multistep Training and Validation Study With Benchmarking. Gastroenterology 2020;158:915-929.e4. 10.1053/j.gastro.2019.11.030

40. Sangle NA, Taylor SL, Emond MJ, et al. Overdiagnosis of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a multicenter, international study. Mod Pathol 2015;28:758-65. 10.1038/modpathol.2015.2

41. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. Am J Gastroenterol 2010;105:1523-30. 10.1038/ajg.2010.171

42. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, et al. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. Gastroenterology 2016;151:822-35. 10.1053/j.gastro.2016.09.040

43. Tomaszewski KJ, Neyaz A, Sauder K, et al. Defining an abnormal p53 immunohistochemical stain in Barrett's oesophagus-related dysplasia: a single-positive crypt is a sensitive and specific marker of dysplasia. Histopathology 2023;82:555-66. 10.1111/his.14848

44. Snyder P, Dunbar K, Cipher DJ, et al. Aberrant p53 Immunostaining in Barrett's Esophagus Predicts Neoplastic Progression: Systematic Review and Meta-Analyses. Dig Dis Sci 2019;64:1089-97. 10.1007/s10620-019-05586-7

45. Diehl DL, Khara HS, Akhtar N, et al. TissueCypher Barrett's esophagus assay impacts clinical decisions in the management of patients with Barrett's esophagus. Endosc Int Open 2021;9:E348-55. 10.1055/a-1326-

46. Frei NF, Khoshiwal AM, Konte K, et al. Tissue Systems Pathology Test Objectively Risk Stratifies Barrett's Esophagus Patients With Low-Grade Dysplasia. Am J Gastroenterol 2021;116:675-82. 10.14309/ajg.0000000000001037

47. Qumseya B, Bukannan A, Rosasco R, et al. Surveillance of Barrett's esophagus using wide-area transepithelial sampling: systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open 2022;10:E394-402. 10.1055/a-1783-9015

48. Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, et al. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2009;104:1533-9. 10.1038/ajg.2009.86

49. Huibertse LJ, Peters Y, Westendorp D, et al. Unsedated transnasal endoscopy for the detection of Barrett's esophagus: systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus 2023;36:doac045. 10.1093/dote/doac045

50. Bell MG, Iyer PG. Innovations in Screening Tools for Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Curr.Gastroenterol.Rep.2021;23:22. 10.1007/s11894-021-00821-6

51. Iqbal U, Siddique O, Ovalle A, et al. Safety and efficacy of a minimally invasive cell sampling device ['Cytosponge'] in the diagnosis of esophageal pathology: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:1261-9. 10.1097/MEG.0000000000001210

52. Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. Lancet 2020;396:333-44. 10.1016/S0140-6736[20]31099-0

53. Peters Y, Schrauwen RWM, Tan AC, et al. Detection of Barrett's oesophagus through exhaled breath using an electronic nose device. Gut 2020;69:1169-72. 10.1136/gutjnl-2019-320273

54. Spechler SJ, El-Serag HB. Why Has Screening and Surveillance for Barrett's Esophagus Fallen Short in Stemming the Rising Incidence of Esophageal Adenocarcinoma?. Am J Gastroenterol 2023;118:590-2. 10.14309/ajg.0000000000002159

55. Hammad TA, Thrift AP, El-Serag HB, et al. Missed Opportunities for Screening and Surveillance of Barrett's Esophagus in Veterans with Esophageal Adenocarcinoma. Dig Dis Sci 2019;64:367-72. 10.1007/s10620-018-5336-5

56. Nowicki-Osuch K, Zhuang L, Jammula S, et al. Molecular phenotyping reveals the identity of Barrett's esophagus and its malignant transition. Science 2021;373:760-7. 10.1126/science.abd1449

57. Old O, Moayyedi P, Love S, et al. Barrett's Oesophagus Surveillance versus endoscopy at need Study [BOSS]: protocol and analysis plan for a multicentre randomized controlled trial. J Med Screen 2015;22:158-64. 10.1177/0969141315575052

58. Vantanasiri K, Iyer PG. State-of-the-art management of dysplastic Barrett's esophagus. Gastroenterol Rep [Oxf] 2022;10:goac068. 10.1093/gastro/goac068

59. Bartel MJ, Wallace TM, Gomez-Esquivel RD, et al. Role of EUS in patients with suspected Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma: impact on endoscopic therapy. Gastrointest Endosc 2017;86:292-8. 10.1016/j.gie.2016.11.016

60. Rajaram R, Hofstetter WL. Mucosal Ablation Techniques for Barrett's Esophagus and Early Esophageal Cancer. Thorac Surg Clin 2018;28:473-80. 10.1016/j.thorsurg.2018.07.004

61. Chan MW, Nieuwenhuis EA, Pouw RE. Today's Mistakes and Tomorrow's Wisdom… in the Management of T1b Barrett's Adenocarcinoma. Visc Med 2022;38:196-202. 10.1159/000524285

62. Bergman JJ, Pouw TE. Prospective endoscopic follow-up of patients with submucosal esophageal adenocarcinoma [The Prefer Trial]. ClinicalTrials.gov registration number: NCT0322635.

63. Kolb JM, Wani S. Endoscopic eradication therapy for Barrett's oesophagus: state of the art. Curr Opin Gastroenterol 2020;36:351-8. 10.1097/MOG.0000000000000650

64. Desai M, Saligram S, Gupta N, et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis. Gastrointest Endosc 2017;85:482-495.e4. 10.1016/j.gie.2016.09.022

65. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, et al. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1086-1095.e6. 10.1016/j.cgh.2016.04.001

66. Weiss S, Pellat A, Corre F, et al. Predictive factors of radiofrequency ablation failure in the treatment of dysplastic Barrett's esophagus. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2023;47:102065. 10.1016/j.clinre.2022.102065

67. Raphael KL, Trindade AJ. Management of Barrett's esophagus with dysplasia refractory to radiofrequency ablation. World J Gastroenterol 2020;26:2030-9. 10.3748/wjg.v26.i17.2030

68. Chandan S, Bapaye J, Khan SR, et al. Safety and efficacy of liquid nitrogen spray cryotherapy in Barrett's neoplasia - a comprehensive review and meta-analysis. Endosc Int Open 2022;10:E1462-73. 10.1055/a-1906-4967

69. Canto MI, Trindade AJ, Abrams J, et al. Multifocal Cryoballoon Ablation for Eradication of Barrett's Esophagus-Related Neoplasia: A Prospective Multicenter Clinical Trial. Am J Gastroenterol 2020;115:1879-90. 10.14309/ajg.0000000000000822

70. Visrodia K, Zakko L, Singh S, et al. Cryotherapy for persistent Barrett's esophagus after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2018;87:1396-1404.e1. 10.1016/j.gie.2018.02.021

71. Dulai GS, Jensen DM, Cortina G, et al. Randomized trial of argon plasma coagulation vs. multipolar electrocoagulation for ablation of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2005;61:232-40. 10.1016/S0016-5107[04]02576-3

72. Shah SN, Chehade NEH, Tavangar A, et al. Hybrid argon plasma coagulation in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Clin Endosc 2023;56:38-49. 10.5946/ce.2022.179

73. Skrobić O, Simić A, Radovanović N, et al. Significance of Nissen fundoplication after endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. Surg Endosc 2016;30:3802-7. 10.1007/s00464-015-4677-9

74. Shafa S, Shaheen NJ. Buried Barrett's Esophagus-a Sheep in Sheep's Clothing. J Gastrointest Surg 2016;20:1281-3. 10.1007/s11605-016-3165-4

75. Cotton CC, Haidry R, Thrift AP, et al. Development of Evidence-Based Surveillance Intervals After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. Gastroenterology 2018;155:316-326.e6. 10.1053/j.gastro.2018.04.011

76. Stawinski PM, Dziadkowiec KN, Kuo LA, et al. Barrett's Esophagus: An Updated Review. Diagnostics [Basel] 2023;13:321. 10.3390/diagnostics13020321

77. Sami SS, Ravindran A, Kahn A, et al. Timeline and location of recurrence following successful ablation in Barrett's oesophagus: an international multicentre study. Gut 2019;68:1379-85. 10.1136/gutjnl-2018-317513

78. Wenker TN, Rubenstein JH, Thrift AP, et al. Development and Validation of the Houston-BEST, a Barrett's Esophagus Risk Prediction Model Adaptable to Electronic Health Records. Clin Gastroenterol Hepatol 2022. doi:. 10.1016/j.cgh.2022.08.007

Резюме

Торба А.В., Азаб Х.-А. *Пищевод Баррета.*

Проблемы с «пищеводом Барретта» связаны с недостатками диагностических и лечебных мероприятий. Скрининг и наблюдение «Барретта» явно не повлия-

ли на заболеваемость аденокарциномой пищевода. Были рассмотрены публикации с использованием поиска PubMed и Google за последние 20 лет. Поиск был сосредоточен на рекомендациях по скринингу и лечению пищевода Баррета. Был проведен всесторонний поиск литературы, который выявил потенциальные недостатки или противоречия относительно текущего подхода к лечению «пищевода Барретта». Заболеваемость аденокарциномой пищевода быстро растет, и это злокачественное новообразование обычно проявляется в запущенной и неоперабельной стадии. И это несмотря на значительные затраты ресурсов и времени на эндоскопический скрининг и наблюдение за «пищеводом Барретта». Кроме того, наблюдается очевидная неэффективность и отсутствие точности в проведении эндоскопического наблюдения. Это связано главным образом с отсутствием эндоскопических признаков дисплазии. С другой стороны, субъекты с относительно низким риском проходят частые процедуры скрининга или наблюдения, что увеличивает их стоимость. Наконец, эндоскопическая абляция при синдроме Барретта с дисплазией имеет умеренно хорошую эффективность, особенно в отношении эрадикации дисплазии, но требует интенсивного эндоскопического наблюдения после лечения. Существует некоторая обеспокоенность по поводу подповерхностного развития поздних поражений. Проводятся интенсивные исследования по улучшению диагностики и лечения пищевода Барретта. В заключение, скрининг пищевода Барретта и наблюдение за пациентами имеют минимальные установленные преимущества, но предлагаемые изменения в практике скрининга и инновации в эндоскопическом наблюдении за пищеводом Барретта и терапии дисплазии имеют большие перспективы.

Ключевые слова: пищевод Барретта, скрининг, диагноз Барретта, терапия Барретта.

Summary

Torba A.V., Azab H.-A. *Barrett's esophagus.*

Problems with "Barrett's esophagus" are associated with shortcomings in diagnostic and therapeutic measures. Barrett's screening and follow-up did not appear to affect the incidence of adenocarcinoma. Publications were reviewed using PubMed and Google searches over the past 20 years. The search focused on recommendations for screening and treatment of Barrett's esophagus. A comprehensive literature search was conducted that identified potential shortcomings or inconsistencies regarding the current approach to the treatment of Barrett's esophagus. The incidence of adenocarcinoma of the esophagus is growing rapidly, and this malignancy usually presents in an advanced and inoperable stage. This is despite the significant investment of resources and time for endoscopic screening and monitoring of Barrett's esophagus. In addition, there is a clear inefficiency and lack of precision in endoscopic surveillance. This is mainly due to the absence of endoscopic signs of dysplasia. On the other hand, relatively low-risk subjects undergo frequent screening or surveillance procedures, which increases their cost. Finally, endoscopic ablation for dysplastic Barrett's syndrome has moderately good efficacy, especially for eradication of dysplasia, but requires intensive endoscopic follow-up after treatment. There is some concern about the subsurface development of late lesions. Intensive research is being done to improve the diagnosis and treatment of Barrett's esophagus. In conclusion, Barrett's esophagus screening and patient follow-up have minimal established benefits, but the proposed changes in screening practices and innovations in endoscopic monitoring of Barrett's esophagus and therapy for dysplasia hold great promise.

Key words: Barrett's esophagus, screening, Barrett's diagnosis, Barrett's therapy.

УДК 616.13:616.24-002:616.441-008.64

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.В. Чайка, Г.П. Победенная, Т.А. Скиба, Е.С. Штыка
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Внегоспитальная пневмония (ВП) остается важной медико-социальной проблемой. ВП относится к наиболее частым заболеваниям человека и занимает 6-е место среди причин общей смертности в Российской Федерации [3]. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ на долю пневмоний приходилось 41,9 %, при этом смертность в 2018 г. составила 17,0 на 100 тыс. населения [7]. Вероятность неблагоприятного исхода при ВП зависит от многих факторов: возраста пациента, тяжести течения, сопутствующих заболеваний. Так, например, ВП при нарушениях тиреоидного статуса, в частности, с субклиническим гипотиреозом (СГ), имела более тяжелое течение [9]. Следует отметить, что СГ встречается чаще, чем диагностируется [10]. Распространенность СГ значительная, особенно среди женщин в возрасте старше 40 лет.

При ВП отмечены высокая концентрация СРБ, наличие оксидантного стресса, повышение концентрации метаболитов оксида азота, изменения в сердечно-сосудистой системе, которая связана с дыхательной системой анатомически и физиологически: у пациентов выявляются тахикардия, расширение правого желудочка и правого предсердия, а на ЭКГ – снижение вольтажа. Доказанным является и негативное влияние СГ на состояние сердечно-сосудистой системы и миокард [12]. Состояние центральной гемодинамики определяют микрогемодинамические и метаболические нарушения. В связи с этим изучение клинических и патогенетических особенностей ассоциации ВП с СГ и поиск путей коррекции представляется актуальным и целесообразным. Эффективность способа коррекции основных кардиальных и метаболических нарушений

при СГ с помощью заместительной терапии левотироксином, его влияние на уровень С-реактивного белка, характеризующего тяжесть пневмонии, а также на сердечно-сосудистые исходы, однозначно не доказана [11]. Среди других методов терапии в настоящее время рассматривают применение мексидола. Препарат Мексидол был синтезирован в начале 1980-х гг. в Научно-исследовательском институте фармакологии Российской академии медицинских наук (РАМН) под руководством академика РАМН А.В. Вальдмана фармакологами Л.Д. Смирновым и В.И. Кузьминым. Благодаря универсальному антигипоксическому действию Мексидол может применяться при нозологиях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, в первую очередь – при ишемии наиболее энергозатратных органов и тканей. Важным свойством антиоксидантов этой группы является противовоспалительная, антиоксидантная и неспецифическая противовоспалительная активность [8], что делает препарат мексидол перспективным в лечении ВП, сочетанной с СГ.

Целью работы было исследовать состояние микрогемодинамики и метаболические нарушения в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при ВП, сочетанной с СГ.

Материал и методы исследования

Исследование проведено у 64 пациентов с ВП II-III клинических групп, в т.ч. 32 – с ВП, сочетанной с СГ (основная группа), и у 32 – с ВП (группа сравнения). Средний возраст больных составил 37,4±3,3 года, в т.ч. женщин среди исследованных было 39, мужчин - 25. Диагнозы ВП и СГ были поставлены в соответствии с существующими рекомендациями. Состояние микроциркуляции изучали методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с помощью щелевой лампы ЩЛ-2М (ЗОМЗ, РФ) в соответствии с опубликованными рекомендациями [4] с вычислением конъюнктивальных индексов – $КИ_1$ (сосудистые изменения), $КИ_2$ (внутрисосудистые изменения) и $КИ_3$ (периваскулярные изменения). Общий конъюнктивальный индекс $КИ_{Общ}$ рассчитывали, как сумму трех индексов ($КИ_1$ + $КИ_2$ + $КИ_3$). Внутрисосудистую агрегацию форменных элементов крови наблюдали при наличии сладж-феномена по N.H. Knisely [13]. Состояние перекисного окисления липидов изучали по концентрации диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА) по описанной методике [1]. Активность ферментов антиоксидантной защиты (каталазы) и супероксиддисмутазы определяли по имею-

щимся рекомендациям [6]. 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). Для исследования взаимосвязи переменных величин использовался коэффициент корреляции Спирмена с вычислением уровня его значимости. Для выработки референтных значений были обследованы 34 практически здоровых лица в таком же гендерном и возрастном диапазоне.

Полученные результаты и их обсуждение

При поступлении в терапевтический стационар у всех пациентов с ВП отмечался респираторный и интоксикационный синдромы, у 22 больных (68,8%) основной группы и у 18 пациентов (56,3%) группы сравнения диагностировали астено-невротический синдром. При рентгенологическом обследовании очаг инфильтрации разной величины в правом легком обнаруживался соответственно у 22 больных (68,8%) основной группы и у 21 лиц (65,6%) группы сравнения. В левом легком очаг инфильтрации диагностировали соответственно в группах основной и сравнения у 21 больных (32,8%) и 17 лиц (30,9%). SpO2 у больных основной группы составляла 95,5±1,2%, в группе сравнения - 97,2±0,9%. На ЭКГ у больных основной группы выявлялись синусовая тахикардия в 26 случаях (81,3%) в основной группе и у 28 больных (87,5%) в группе сравнения. Низкий вольтаж комплексов QRS отмечался у 7 больных (21,9%) в основной группе и у 4 исследованных (12,5%) в группе сравнения. У пациентов основной группы при спирометрическом обследовании выявили снижение ЖЕЛ до 72,4± 2,8%, в группе сравнения – до 74,3±4,7%. При оценке показателей микрогемодинамики были получены следующие данные, представленные в табл.1. Как показано в таблице, у пациентов группы сравнения $КИ_1$ превышал аналогичный показатель здоровых лиц в 1,5 раза, $КИ_2$ – в 2,6 раза, что свидетельствовало о преобладании внутрисосудистых изменений. Все это приводило к увеличению $КИ_3$ до (0,61±0,04). Следовательно, все конъюнктивальные индексы были повышены, что влияло и на увеличение общеконъюнктивального индекса $КИ_{общ}$, который превышал референтную норму в 2,1 раза.

У пациентов основной группы показатели микрогемодинамики были более выраженными. $КИ_1$ достоверно превышал аналогичный

показатель здоровых лиц в 1,7 раза, и на 10% – $КИ_1$ больных группы сравнения. Наиболее значимыми были изменения $КИ_2$, который в 2,8 раза (p<0,05) был больше референтных значений и на 10% превышал таковой у исследованных группы сравнения. $КИ_3$ на 12% превышал $КИ_3$ в группе сравнения. Изменения всех КИ отражались на повышении общеконъюнктивального индекса $КИ_{общ}$, который был на 10% выше, чем у больных группы сравнения. У больных основной группы при поступлении в стационар при биомикроскопии бульбарной конъюнктивы наблюдалось сужение артериол и дилатация венул, уменьшение количества функционирующих капилляров с образованием в ряде случаев аваскулярных зон, неравномерность калибра, извилистость и полиморфизм микрососудов, выявлялись периваскулярные отеки, что свидетельствовало о повышении проницаемости сосудистой стенки и совпадало с изменениями КИ у пациентов этой группы.

Таблица 1

Состояние конъюнктивальных индексов у пациентов с ВП

Показатель (у.е.)	Показатель здоровых лиц	Больные ВП	
		Группа сравнения (n=32)	Основная группа (n=32)
$КИ_1$	2,74±0,20	4,20±0,24*	4,62±0,34*
$КИ_2$	1,92±0,12	4,97±0,18*	5,49± 0,16*
$КИ_3$	-	0,61±0,04*	0,73±0,05*
$КИ_{общ}$	4,66±0,22	9,78±0,44*	10,84±0,37*

Примечание: * – p < 0,05 при сравнении с показателями здоровых лиц; _ – p < 0,05 при сравнении между группами больных.

Исходная концентрация МДА (таблица 2) у пациентов основной группы в начале лечения была в 2,3 раза выше, чем референтная норма, и в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения.

Исходная величина ДК в крови пациентов основной группы превышала аналогичную в норме в 1,9 раза (p <0,001) и таковую в группе сравнения в 1,4 раза (p <0,05).

Активность ферментов антиоксидантной защиты каталазы в начале терапии у больных основной группы существенно не отличалась от такового у практически здоровых. В группе сравнения исходная активность каталазы выявилась выше, чем референтная норма, в 1,6 раза (p<0,05), что отражало адекватный ответ ферментов АОЗ на повышение активности ПОЛ. Однонаправленные

изменения наблюдались и в активности СОД: в основной группе ее начальная активность не отличалась от должных значений. Напротив, в группе сравнения исходная активность СОД была выше референтных значений в 1,3 раза (р <0,05) и выше, чем у пациентов ВП, сочетанной с СГ, в 1,2 раза (р <0,05). Таким образом, преобладание процессов ПОЛ наряду с недостаточной активностью ферментов, характеризующих АОЗ, указывает на состояние оксидантного стресса у пациентов с ВП, что было отмечено при ВП и в других исследованиях [5]. Однако, наличие СГ у больных усугубило проявления оксидантного стресса у пациентов.

Таблица 2

Динамика показателей ПОЛ-АОЗ у исследованных пациентов с ВП

Показатель	Практически здоровые лица (n=34)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=32)
ДК, мкмоль/л	14,56±0,21	27,53±2,74* **	20,29±2,13*-
МДА, мкмоль/л	6,24±0,42	14,66±1,24* **	10,57±1,12*-
Каталаза, мкат/час/л	16,71± 0,9	19,1± 2,13*	26,6± 1,2*-
СОД, МЕмгHb	28,4± 1,2	29,9± 1,31	36,9± 1,2*-

Примечание: * – р<0,001 при сравнении с показателями здоровых лиц; _ р<0,01 при сравнении показателей между группами

Показатель МДА у больных основной группы в начале наблюдения образовывал позитивную корреляционную связь с уровнем $КИ_2$ (r=+0,644, р<0,05). У больных группы сравнения между МДА и $КИ_2$ также выявлялась позитивная корреляционная связь средней силы (r=+0,467, р <0,05), что подтверждало тесную связь между развитием оксидантного стресса у пациентов с сочетанием ВП и СГ, и микрососудистыми изменениями, следовательно, с потенциальным развитием осложнений. Отсутствие значительного повышения ферментов АОЗ у больных основной группы свидетельствовало об их недостаточной активности. У пациентов группы сравнения отмечалось значительное повышение продуктов ПОЛ по сравнению с повышением активности системы АОЗ, что также характеризовало оксидантный стресс. Однако, повышение ферментов АОЗ указывало на состоятельный ответ этой системы.

У пациентов основной группы недостаточный ответ активности системы АОЗ на оксидантный стресс, с одной стороны, подтверж-

дал отягощающее влияние СГ на течение ВП, а с другой – необходимость дополнения лечения такого сочетания препаратами, имеющими противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Одним из таких препаратов может быть препарат мексидол.

Выводы

1. У пациентов с ВП, сочетанной с СГ, в клиническом течении более часто встречается астено-невротический синдром, изменения на ЭКГ.

2. У больных с ВП, сочетанной с СГ, отмечались выраженные микроциркуляторные изменения, которые отражались в негативных сдвигах во внутрисосудистом и внесосудистом звеньях микрогемодинамики.

3. Клиническое течение ВП, сочетанной с СГ, сопровождается оксидантным стрессом с несостоятельным ответом системы антиоксидантной защиты.

4. Перспективным направлением в коррекции указанных изменений может быть препарат мексидол.

5. Дальнейшие исследования будут посвящены изучению эффекта применения препарата мексидола у пациентов с ВП, сочетанной с СГ.

Литература

1. *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)].*

2. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(10):97-107. [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Stakhovskaya L.V., et al. Experience with mexidol in neurological practice. Zhurnal Nevrologiii Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2018; 118(10):97-107. (In Russ.)] doi.org/10.17116/jnevro201811810197*

3. *Дей А.А., Гельцер Б.И., М.В. Антонюк и др. Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией // Пульмонология. 2021; 31 (3): 311–319. [Dey A.A., Geltser B.I., M.V. Antonyuk et al. Assessment of the relationship between respiratory muscle strength and cytokine status in patients with community-acquired pneumonia. Pulmonology. 2021; 31(3):311–319. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319*

4. *Іркін І.В. Клініко-морфологічна класифікація змін мікроциркуляторного русла. Лікарська справа. 1994;2:53–55. [Irkin I.V. Clinical and morphological*

classification of changes in the microcirculatory channel. Medical case. 1994;2:53–55. (In Ukr.)]

5. *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. [Levitan 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 abstracts of the 3rd Congress of Therapists of the North Caucasus Federal District, Stavropol, 2016:83. (In Russ)].*

6. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаборат. дело. 1988;1:16-19. [Koroluk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalasy. Laborat.delo.1988;1:16-19 (in Russ)].*

7. *Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Одиреев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. Бюллетень. 2019;71:120-134. [Kruglyakova, L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. Bulletin. 2019;71: 120-134 (in Russ)]. doi: 10.12737/article_5c89acc410e1f3. 79881136.*

8. *Кузнецов Н.А. и др. Применение препарата мексидол в комплексном лечении больных с острым панкреатитом и др. Методические рекомендации. М., 2002. [Kuznetsov N.A. et al. The use of the drug mexidol in the complex treatment of patients with acute pancreatitis Methodical recommendations. - M., 2002. (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. *Ayala A.R, Wartofsky L. Minimally symptomatic (subclinical) hypothyroidism. Endocrinologist. 1997;7:44–50.*

11. *Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1984;101(1):18-24. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-18.*

12. *Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med. 2000 Feb 15;132(4):270-8. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.*

13. *Knisely M.H: Intravascular erythrocyte aggregation (blood sludge). In: Handbook of Physiology, Section 2, Circulation, Am Physiol Soc, 1965, Washington DC. Vol 3, pp 2249-2292,*

14. *Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart*

failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. BMJ. 2017 Feb 13;356:j413. doi: 10.1136/bmj.j413.

Резюме

Чайка Н.В., Победенная Г.П., Штыка Е.С., Скиба Т.А. *Подходы к коррекции периферической гемодинамики у больных внегоспитальной пневмонией, ассоциированной с субклиническим гипотиреозом.*

В работе было исследовано состояние микрогемодинамики и метаболические нарушения в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при ВП, сочетанной с СГ. Исследование проведено у 64 пациентов с ВП II-III клинических групп, в т.ч. 32 – с ВП, сочетанной с СГ (основная группа), и у 32 – с ВП (группа сравнения). У всех пациентов исследованы микроциркуляторное звено с вычислением конъюнктивальных индексов, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также корреляционные связи между изученными показателями.

У пациентов с ВП, сочетанной с СГ, в клиническом течении, наряду с респираторным и интоксикационным, более часто встречается астено-невротический синдром и изменения на ЭКГ в виде снижения вольтажа. У больных с ВП, сочетанной с СГ, выявлены выраженные микроциркуляторные изменения, которые отражаются в негативных сдвигах во внутрисосудистом и внесосудистом звеньях микрогемодинамики. Клиническое течение ВП, сочетанной с СГ, сопровождается оксидантным стрессом с несостоятельным ответом системы антиоксидантной защиты. Оксидантный стресс оказывает негативное влияние на состояние микрогемоциркуляции по выявленным корреляционным связям между концентрациями показателей перекисного окисления липидов и конъюнктивальными индексами. Для коррекции указанных изменений перспективным направлением рассматривается препарат мексидол.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, субклинический гипотиреоз, кардиогемодинамика, микроциркуляция, мексидол.

Summary

Chayka N.V., Pobedennaya G.P., Shtyka E.S., Skiba T.A. *Approaches to the correction of peripheral hemodynamics in patients with community-acquired pneumonia associated with subclinical hypothyroidism.*

The state of microhemodynamics and metabolic disorders in the system of peroxidation of lipids and antioxidant protection in the VP associated with IG were investigated. Research was carried out in 64 patients with VP II-III clinical groups, including 32 – with VP, lentilnoy s SG (main group), and in 32 – with IP (group of comparison). In all patients, the microvail link with the calculation of conjunctival indices, indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection, as well as correlations between the studied indicators were investigated.

In patients with CAP combined with FH, in the clinical course, along with respiratory and intoxication, astheno-neurotic syndrome and changes in the ECG in the form of a decrease in voltage are more common. In patients with CAP combined with SH, pronounced microvailing changes were revealed, which are reflected in negative shifts in the intravascular and extravascular links of microhemodynamics. The clinical course of CAP combined with FH is accompanied by oxidative stress with an untenable response of the antioxidant defense system. Oxidative stress has a negative effect on the state of microhemocirculation by the identified correlations between the concentrations of lipid peroxidation indicators and conjunctival indices. To correct these changes, the drug mexidol is considered a promising direction.

Key words: community-acquired pneumonia, subclinical hypothyroidism, cardiohemodynamics, microcirculation, mexidol.

УДК 616.12-005.4+616.379-008.64+616-008.939.15]-085

КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, О.А. Приколота, А.В. Приколота, Е.С. Михайличенко, А.Ю. Андрусяк

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

Введение

В крови пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа часто определяются высокоатерогенные дислипидемии, представляющие ведущий фактор быстрого развития атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений и ухудшающие сердечно-сосудистый прогноз [1]. В липидном профиле больных с СД 2 типа наиболее часто выявляют повышение уровней триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеинов В (Апо В) и С-III, липопротеина Lp(a), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А1 (Апо А1) [2]. Использование гиполипидемической терапии может улучшить липидный профиль, приостановить прогрессирование поражений сосудистой стенки атеросклерозом и значимо снизить сердечно-сосудистый риск [3]. Вместе с более частым назначением высоких доз мощных статинов (таких как розувастатин 20-40 мг/сут или аторвастатин в дозах 40-80 мг/сут) в последние время для лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска применяется комбинированная гиполипидемическая терапия, которая включает вместе со статинами ингибитор всасывания холестерина в кишечнике эзетимиб, ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин / кинин 9-го типа (PCSK9), иногда – другие нестатиновые гиполипидемические средства [4]. Особо обращает на себя внимание эзетимиб, который обладает удовлетворительной переносимостью и гиполипидемической эффективностью, а также приутствием на фармацевтическом рынке генерических производных (что делает его более доступным) [5]. Однако, до последнего времени нестатиновые гиполипидемические препараты, в т.ч. эзетимиб, в

отечественной клинической практике распространения не получили [6]. Необходимо заметить и недостаточное количество данных об их применении у различных категорий больных, например, при комбинации СД 2 типа и хронической ишемической болезни сердца (ИБС) [7]. У этих пациентов ограничены данные о воздействиии комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба на уровни Апо А1, Апо В и Lp(a), а также на структурно-функциональные изменения сосудистой стенки [8].

Целью данного исследования явилось изучение воздействия комбинированной гиполипидемической терапии с применением эзетимиба на липидный спектр крови и структурно-функциональные показатели сосудистой стенки у больных с СД 2 типа и хронической ИБС.

Материал и методы исследования

В проспективное сравнительное рандомизированное исследование включен 71 пациент (37 мужчин – 52,1% и 34 женщины – 47,9%) в возрасте от 55 до 79 лет, в среднем 66,3±10,6 года. У всех больных был хроническая ИБС и СД 2 типа. Диагностировали ИБС на основании данных о перенесенном ранее инфаркте миокарда у 39 пациентов, по данным коронарной ангиографии, с наличием значимых стенозов в бассейне ≥ 1 коронарной артерии – у 24 больных, в остальных случаях – на основании наличия у пациентов характерных жалоб и анамнеза. Диагноз артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности устанавливали в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества, диагностику СД 2 типа производили на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов [3,9]. Всем пациентам проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования, включая определение показателей липидного спектра крови (общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ). Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдова. Среди липидных параметров с помощью иммуноферментного метода определяли уровни Аполипопротеина А1 (Human Apo A1 ELISA Kit, США), аполипопротеина В (Human Apo B ELISA Kit, США) и липопротеина (а) (Human Lp(a) ELISA Kit), США. Для иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер,

спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), а также реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией оценивали общепринятыми методами с помощью аппарата аппараты «Xario SSA-660A», Toshiba, Япония с датчиком 8-13 МГц.

Всем пациентам рекомендовали модификацию образа жизни, прием соответствующей действующим отечественным рекомендациям органопротекторной и сахароснижающей терапии; у них не было противопоказаний к назначению используемых лекарственных средств. Принципы назначения препаратов и выбор их дозировок соответствовали стандартным рекомендациям. Больные были рандомизированы (метод конвертов) на 2 группы: I группа (42 человек), в которой пациенты в качестве гиполипидемического лечения принимали статины (розувастатин 20-40 мг/сут или аторвастатин 40-80 мг/сут) и II группа (29 больных), где помимо статинов в тех же дозах назначался эзетимиб 10 мг/сут. В дальнейшем больные посещали врача 1 раз в месяц, исследование уровня аминотрансфераз проводили не реже 1 раза в 3 месяца. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. После его окончания лабораторные и инструментальные исследования проводили повторно, определяли эффективность и переносимость лечения. Статистическую обработку [10] проводили с помощью программы STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011 г.). Средние величины представляли, как M±стандартное отклонение, категориальные данные представляли в виде процентов (%). Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Среди наблюдавшихся больных стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) имелась у 29 (40,8%) человек, III ФК – у 24 (33,8%), у 18 (25,4%) стенокардии не было. У 39 (54,9%) пациентов в анамнезе был инфаркт миокарда, у 29 (40,8%) –процедуры коронарной реваскуляризации. Артериальная гипертензия наблюдалась в 53 (74,6%) случаях, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка – в 19 (26,8%). Средняя продолжительность СД составила 9,4±2,8 года, уровень гликированного гемоглобина (HвA1C)– 7,9±1,3 %.

Все больные удовлетворительно переносили лечение. Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей на фоне

лечения представлена в таблице 1. Как видно из этой таблицы, в обеих группах гиполипидемическая терапия сопровождалась небольшим и статистически недостоверным повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), составившим в среднем 6-9% от исходного уровня. При персонифицированном анализе динамики АЛТ замечено, что у 3 (7,1%) больных I группы и у 2 (6,9%) – II группы в процессе лечения было повышение этого показателя до уровня, превосходящего 3 верхних границы нормы. Всем этим пациентам доза статина была снижена в 2 раза, что в течение 2-6 недель привело к снижению уровня АЛТ до нормального без необходимости в отмене гиполипидемического лечения. Согласно данных литературы, умеренное увеличение уровней АЛТ наблюдается у 10-15% пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию, подобное повышение не считают проявлением гепатотоксичности, специфического лечения не требует и обычно уменьшают дозы статина (в большинстве случаев временно) [11]. Необходимо отметить, что в данной работе использовалось достаточно интенсивное, в том числе комбинированное гиполипидемическое лечение, оказавшееся достаточно безопасным в печеночном отношении у сложных пациентов – известно, что у большого количества больных с СД 2 типа наблюдается связанная с СД неалкогольная жировая болезнь печени, обычно протекающая с повышением уровней аминотрансфераз [12].

Следует указать на отсутствие существенного повышения уровней HвA1C в обеих группах больных: в I группе (исходно 7,3±0,8, через 6 месяцев – 7,2±0,9 %), во II группе (исходно 7,4±1,1, через 6 месяцев – 7,3±1,1%), $p > 0,05$. На фоне применения статинов достаточно известным феноменом является небольшое повышение уровня глюкозы. При анализе 9 крупных исследований (включающем 9696 пациентов) замечено, что у больных, уже имеющих СД, повышение уровня HвA1C (на фоне приема статинов) достаточно умеренное, и составляет лишь 0,12% за 3,6 года [13]. Международные и отечественные эксперты указывают, что это влияние значимо меньше положительного эффекта гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистый прогноз; небольшого повышения гликемии не должно рассматриваться как причина для отказа от проведения жизнеспасающего гиполипидемического лечения у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, таких как лица с ИБС в сочетании с СД 2 типа [14].

Таблица 1

Динамика показателей в ходе лечения, M±стандартное отклонение

Показатели	I группа (n = 42)			II группа (n = 29)		
	До лечения	Δ к 6 мес лечения	% от исходного	До лечения	Δ к 6 мес лечения	% от исходного
АЛТ, ед/л	26,5±8,2	2,3± 1,3	6,8± 3,8	25,8±7,7	2,8± 1,7	9,1± 5,6
ОХС, ммоль/л	6,36±1,15	-1,73± 0,34 *	-27,4± 5,7	6,45±1,26	-2,23± 0,26 * #	-38,5± 6,7 #
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,15±0,74	-1,27± 0,23 *	-31,2± 6,8	4,18±0,67	-1,78± 0,31 * #	-43,4± 7,5 #
ТГ, ммоль/л	1,79±0,26	-0,14± 0,03	-7,8± 2,4	1,84±0,26	-0,35± 0,08 * #	-18,5± 4,3 #
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,23	0,17± 0,06	14,3± 3,5	1,08±0,26	0,17± 0,08	16,5± 7,2
Апо А1, мг/мл	1,25±0,24	0,08± 0,03	5,6± 1,4	1,18±0,23	0,24± 0,05 * #	17,6± 3,3 #
Апо В, мг/мл	1,16±0,23	-0,11± 0,05 *	-10,3± 2,5	1,18±0,21	-0,29± 0,08 * #	-24,4± 8,2 #
Lp(a), мкг/мл	187,5±41,4	-15,4± 4,9	-8,4± 1,8	193,7±52,8	-42,7± 11,4 * #	-21,5± 7,8 #
ТКИМ ОСА, мм	1,27±0,28	-0,13± 0,04 *	-8,1± 2,6	1,32±0,35	-0,23± 0,06 * #	-16,7± 3,4 #
ИР ПА к 90 сек, %	-4,53±0,87	-1,43± 0,34 *	-31,5± 8,6	-4,63±0,92	-2,73± 0,58 * #	-59,8± 10,5 #

Примечания: * - динамика показателя в сравнении с исходным уровнем достоверна, p<0,05; # - различия между I и II группами достоверны, p<0,01; ИР ПА – индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

В таблице 1 видно, что исходные значения липидограммы между I и II группами значимо не отличались. В процессе лечения отмечено небольшое и статистически недостоверное повышение уровней антиатерогенного ХС ЛПВП (в I группе на 14,3±3,5 % от исходных величин и во II группе – на 16,5±7,2 %, p> 0,05). Наряду с этим в обеих группах гиполипидемическая терапия сопровождалась существенными положительными сдвигами других параметров липидограммы, а степень выраженности этих позитивных изменений была статистически значимо выше во II группе в сравнении с I группой. Например, в I

группе снижение уровней ТГ и Lp(a), а также повышение антиатерогенного апопротеина АпоА1 хотя и замечалось, но было статистически недостоверным, а во II группе положительные изменения этих показателей на фоне лечения оказались достоверными, все p <0,05. Наиболее значимым в клиническом отношении были выраженные позитивные сдвиги наиболее атерогенных показателей липидного спектра крови во II группе. Более мощная комбинированная гиполипидемическая терапия с использованием эзетимиба в сравнении с применением лишь статинов без эзетимиба оказывала более выраженное снижение ОХС (абсолютное снижение соответственно на 2,23±0,26 ммоль/л и на 1,73±0,34 ммоль/л; относительное снижение на 38,5±6,7 % и на 27,4±5,7 %), ХС ЛПНП (абсолютное снижение соответственно на 1,78±0,31 ммоль/л и на 1,27±0,23 ммоль/л; относительное снижение на 43,4±7,5 % и на 31,2±6,8 %) и Апо В (абсолютное снижение на 0,29±0,08 мг/мл и на 0,11±0,05 мг/мл; относительное снижение на 24,4±8,2 % и на 10,3±2,5 %), для всех пар сравниваемых между I и II группами признаков p<0,01.

Наряду с указанными выше позитивными изменениями в липидограмме отмечены благоприятные сдвиги структурно-функциональных сосудистых показателей. В обеих группах было замечено статистически значимое уменьшение ТКИМ ОСА и выраженное улучшение вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (с уменьшением индекса ее резистивности); степень этих изменений тоже была более существенной во II группе по сравнению с I группой. В частности, ТКИМ ОСА во II и I группах снизилась в абсолютных числах на 0,23±0,06 мм и на 0,13±0,04 мм, в относительном выражении – на 16,7±3,4 % и на 8,1±2,6 %; снижение индекса резистивности плечевой артерии через 90 секунд в пробе с реактивной гиперемией составило соответственно 2,73±0,58, 1,43±0,34, 59,8±10,5 и 31,5±8,6 %, все различия показателей между I и II группами достоверны, p <0,01.

На данный момент интенсивная гиполипидемическая терапия считается обязательной для многих больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, при отсутствии противопоказаний и непереносимости [15]. Из всех существующих не статиновых гиполипидемических препаратов особое внимание привлекает ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб, который путем взаимодействия с белком NPC1L1 в микроворсинках тонкого кишечника блокирует захват ими как поступившего с едой, так и выведенного с желчью холестерина. В то же время не нарушается всасывание других

жирорастворимых нутриентов. Результатом этого действия эзетимиба является уменьшение поступления холестерина в печень, это приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, повышению захвата ими ЛПНП из крови, следствием чего является снижение уровней ХС ЛПНП в циркуляции и в сосудистой стенке [16].

Эзетимиб оказывает позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз. В крупном исследовании IMPROVE-IT (18 144 пациентов с острым коронарным синдромом, из них 4 533 - с СД 2 типа) он показал дополнительное к статину снижение ХС ЛПНП и улучшение сердечно-сосудистого прогноза; степень выраженности этих эффектов у лиц с СД 2 типа оказалась даже выше, чем без СД [17]. Невзирая на эти потрясающие данные, особенности влияния эзетимиба на липидограмму и на характер поражения сосудистой стенки изучены мало [18]. Полученные в настоящей работе данные о дополнительных положительных эффектах комбинированного гиполипидемического лечения с применением эзетимиба на уровни высокоатерогенных липидных фракций и на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки позволяют думать о возможности его более широкого применения, вероятно даже за пределами сферы его назначения, предписываемую действующими рекомендациями [1,5]. Вероятно, применение эзетимиба может быть оправдано не только при недостаточном эффекте от высоких (или максимально переносимых) доз статинов, или при противопоказаниях к их назначению, но и в добавление к умеренным дозам статинов. Назначение эзетимиба в такой ситуации может обеспечить получение дополнительных позитивных эффектов на липидный спектр крови, что особенно может быть полезно для лиц с СД 2 и хронической ИБС, часто имеющие атерогенные дислипидемии [2,6].

Кроме того, нам показалось важным на основании данных, которые были получены в настоящем проспективном исследовании, установить критерии эффективности гиполипидемического лечения для лиц с хронической ИБС и СД 2 типа. Для этого среди общего числа 71 больного, для которых имелись результаты 6-месячного наблюдения с постоянным приемом гиполипидемической терапии, была выделена группа пациентов, для которых это лечение оказалось более эффективным и удовлетворительно переносимым. Критериями более высокой эффективности гиполипидемической терапии считали благоприятные изменения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП, Апо А1, Апо В, Lp(a), ТКИМ ОСА, процент изменения индекса резистивнос-

ти плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (учитывалось улучшение не менее чем 3 из перечисленных параметров не менее чем на 1 медиану от Δ соответствующих изменений), в обязательном порядке в сочетании с отсутствием повышения HbA1C, отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения. Удовлетворяли этим критериям более высокой эффективности лечения 42 (59,2%) больных.

В процессе проведении статистической обработки материала с использованием критерия χ^2 определено наличие связи между более высокой эффективностью гиполипидемического лечения и следующий показателей: возраста ≥ 60 лет (χ^2 = 13,7, $p < 0,001$), давность СД ≥ 10 лет (χ^2 = 11,6, $p < 0,001$), мужской пол (χ^2 = 10,6, $p < 0,01$), наличие инфаркта миокарда в анамнезе (χ^2 = 9,8, $p < 0,01$), исходный уровень ХС ЛПНП ≥ 4,0 ммоль/л (χ^2 = 9,4, $p < 0,05$), комбинированным гиполипидемическим лечением с применением эзетимиба (χ^2 = 8,9, $p < 0,05$). Подобной взаимосвязи с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая компенсацию СД 2 типа, ФК стенокардии – выявлено не было, все $p > 0,05$. Следовательно, критериями более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа явились: возраст ≥ 60 лет, давность СД ≥ 10 лет, мужской пол, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, исходный уровень ХС ЛПНП ≥ 4,0 ммоль/л, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба.

Выводы

Применение у больных с хронической ИБС и СД 2 типа комбинированной гиполипидемической терапии, включающей высокие дозы статинов в сочетании с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом, удовлетворительно переносилось и оказывало дополнительные позитивные эффекты на показатели липидного профиля и структурно-функциональные параметры сосудов. Положительные биохимические и органопротекторные эффекты подобного лечения дают возможность говорить о более широком применении эзетимиба в клинической практике. Разработанные критерии прогнозирования более высокой эффективности гиполипидемического лечения могут быть использованы для улучшения лечебной тактики у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Литература

1. *Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59 (4S):4-20. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V., Venzhega V.V. Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure. Cardiology. 2019;59(4S):4-20. (In Russ.)]*

2. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Журнал Сахарный диабет. 2020;Т.23(2S):4-102. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., et al. Type 2 diabetes mellitus in adults. Journal of Diabetes Mellitus. 2020;T.23(2S):4-102. (In Russ.)] doi.org/10.14341/DM12507*

3. *Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В/ и др. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр.2020; № 1(38):7-42. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., et al. Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision.2020; No. 1(38):7-42. (In Russ.)] doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002*

4. *Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;№25(11):201-250. [Russian Society of Cardiology (RSC). Stable coronary heart disease. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;№25(11):201-250. (In Russ.)]. doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076*

5. *Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3858. [Bagriy A.E., Suprun E.V., Mikhailichenko E.S., Golodnikov I.A. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: state of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3858. (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858*

6. *Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гиполипидемической терапии. Consilium Medicum.2022;№24(1):20–27. [Susekov A.V. Current issues of modern lipid-lowering therapy. Consilium Medicum.2022;No.24(1):20–27. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2022.1.201484*

7. *Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г. и др. Синдром метаболических нарушений и его коррекция у больных коморбидной кардиальной патологией и др. Университетская клиника. 2018;№1(26):46–53. [Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Gavrilyak V.G. and others. Syndrome of metabolic disorders and its correction in patients with comorbid cardiac pathology, etc. University Clinic. 2018;№1(26):46–53. (In Russ.)]. doi: 10.26435/ uc.v0i1(26).121*

8. *Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диа-*

бет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив. 2022:640 с. [Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Oprishchenko A.A. and others. Diabetes mellitus: a guide for doctors. Donetsk: RB Positive. 2022:640 p. (In Russ.)].

9. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. Москва, Гэотар-Медиа. 2021:224 с. [Petri A., Sabin K. Visual medical statistics. Moscow, Geotar-Media. 2021:224 p. (In Russ.)].

10. Вдовиченко В.П., Коршак Т.А., Бронская Г.М., Василюк А.А. Эзетимиб в современной гиполипидемической терапии. Медицинские новости.2021;№6:53–56. [Vdovichenko V.P., Korshak T.A., Bronskaya G.M., Vasilyuk A.A. Ezetimibe in modern lipid-lowering therapy. Medical news.2021;№6:53–56. (In Russ.)].

11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl. 1):S144–S174.

12. Cosentino F. G.P.J., Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2019;00:1-69.

13. Visseren F.L.G., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2021;42:3227-3337.

14. Erqou S., Lee C.C., Adler A.I. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2014;57:2444–2452. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x

15. Ferranini G., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L., Ryden L. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management.Diab Care.2020; 43 (9): 2001-2009. *doi.org/10.2337/dc19-2250*

16. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et all. 2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Journal of the American College of Cardiology. 2018. 73(24): 285-350. doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003.

17. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2020; 41:407-477.

18. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A., Jacobson T.A. et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.2019; 39(2):e38-e81.

Резюме

Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота О.А., Приколота А.В., Михайличенко Е.С., Андрусяк А.Ю. *Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.*

У больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа часто выявляются высокоатерогенные дислипидемии. Использование гиполипидемической

терапии улучшает липидный профиль, замедляет атеросклеротическое поражение сосудов и уменьшает сердечно-сосудистый риск. Цель: изучение воздействия комбинированной гиполипидемической терапии с применением эзетимиба на липидограмму и структурно-функциональные показатели сосудов у больных с СД 2 типа и хронической ИБС. Материал и методы. Наблюдали 71 больных (37 мужчин и 34 женщин), средний возраст 66,3±10,6 года. У всех был СД 2 типа и хроническая ИБС. Все пациенты получали стандартные рекомендации по изменениям образа жизни, органопротекторные и сахароснижающие лекарственные препараты. Были рандомизированы на 2 группы: I (42 человека), где в качестве гиполипидемического подхода применялись статины и II (29 больной), где кроме статинов назначали эзетимиб 10 мг/сут. До лечения и через 6 месяцев проводили клинико-лабораторные исследования, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и пробу с реактивной гиперемией. Результаты. Во II группе в сравнении с I группой оказались более благоприятные сдвиги атерогенных показателей липидограммы, а также значимое уменьшение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и улучшение вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Выводы. У больных с СД 2 типа и хронической ИБС комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая высокие дозы статинов и эзетимиб, удовлетворительно переносится, оказывает благоприятные эффекты на липидограмму и структурно-функциональные сосудистые параметры.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, статины, эзетимиб

Summary

Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Shchukina E.V., Prikolota O.A., Prikolota A.V., Mikhailichenko E.S., Andrusyak A.Yu. *Combined hypolipidemic therapy in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease*

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) often have highly atherogenic dyslipidemias. The use of lipid-lowering therapy improves the lipid profile, slows atherosclerotic vascular damage and reduces cardiovascular risk. Purpose: to study the effect of combined lipid-lowering therapy with the use of ezetimibe on the lipid profile and structural and functional parameters of blood vessels in patients with type 2 diabetes and chronic coronary artery disease. Material and methods. We observed 71 patients (37 men and 34 women), mean age 66.3±10.6 years. All had type 2 diabetes and chronic coronary artery disease. All patients received standard recommendations for lifestyle changes, organ-protective and hypoglycemic drugs. They were randomized into 2 groups: I (42 patients), where statins were used as a lipid-lowering approach, and II (29 patients), where, in addition to statins, ezetimibe 10 mg/day was prescribed. Before treatment and after 6 months, clinical and laboratory studies, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries and a test with reactive hyperemia were performed. Results. In group II, in comparison with group I, there were more favorable shifts in atherogenic lipidogram parameters, as well as a significant decrease in the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and an improvement in vasoreactivity of the brachial artery in a test with reactive hyperemia. Conclusions. In patients with type 2 diabetes and chronic ischemic heart disease, combined lipid-lowering therapy, including high doses of statins and ezetimibe, is well tolerated, has favorable effects on the lipid profile and structural and functional vascular parameters.

Key words: type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, statins, ezetimibe.

УДК 616.12-008.64:616.379-008.61

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ФАКТОРЫ, НА НЕЕ ВЛИЯЮЩИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ФОНЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

И.В. Мухин, К.С. Зубрицкий, Н.Ю. Паниева, Е.А. Контовский, И.В. Шалаева

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

Введение

Желудочковые нарушения сердечного ритма при СД 2-го типа являются грозным состоянием, оказывающим значительное негативное влияние на продолжительность жизни больных и обуславливающим высокую частоту внезапной сердечной смерти [3].

В основе аритмического синдрома у больных СД 2-го типа лежит сложный многокомпонентный многоуровневый механизм аритмогенеза, составными частями которого являются глюкозотоксичность, гиперинсулинемия, инсулинрезистентность, торможение синтеза структурных миокардиальных протеинов, поглощение ионов калия и кальция в кардиомиоцитах, микроангиопатическая перестройка сосудистого русла, что в совокупности приводит к формированию диабетической кардиомиопатии, безболевой ишемии миокарда, хронической ишемии/гипоксии и вторичным метаболическим нарушениям в сердечной мышце, требующим медикаментозной коррекции [1, 2, 4, 13].

Не менее важными факторами, принимающими участие в развитии аритмического синдрома при диабете является гипогликемия и ее чередование с гипергликемией, ишемия, избыток катехоламинов, симпатическая гиперактивация и оксидативный стресс [6, 8, 9, 10, 15]. Именно под их влиянием инициируются или интенсифицируются такие механизмы, как: аномалии процессов вхождения кальция в клетку и миокардиальный фиброз, дисфункция калиевых каналов, изменения внутриклеточных сигналов, что в совокупности приводит как формированию механизма «ри-энтри»,

так и удлинению процессов клеточной реполяризации, повышению триггерной активности и запуску каскада желудочковых нарушений ритма, в том числе и фатальных [11, 16].

У недиабетических больных для лечения хронических форм ИБС накоплен опыт и существует большая доказательная база целесообразности применения триметазидина [5, 12, 14]. Целесообразность, эффективность и длительность применения метаболитотропных средств у диабетической категории больных и их влияние на аритмогенез остается мало изученной стороной современной кардио-диабетологии в виду особенностей формирования аритмического синдрома у данной категории больных [7].

Цель исследования заключалась в анализе эффективности и установлении факторов на нее влияющих у больных СД 2-го типа на фоне разных режимов метаболитотропной терапии.

Материал и методы исследования

В исследование включено 133 пациента СД 2-го типа в возрасте 53,0±1,5 года (74 мужчины и 59 женщины), которые были информированы о целях и задачах исследования и добровольно подписали информированное исследование об участии в проекте. Средний возраст больных в момент диагностики или выявления заболевания составил 48,4±1,5 лет, а средняя длительность заболевания – 5,3±0,2 лет. Критериями включения были: СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина, наличие желудочковых нарушений сердечного ритма.

Критериями, исключающими участие в исследовании, были: документированный инфаркт миокарда в анамнезе и/или статусе.

Все пациенты получали двойную гипогликемическую терапию.

После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в 3 группы наблюдения, статистически однородные по возрасту (1-я и 2-я – t=0,4, p=0,66; 1-я и 3-я – t=1,9, p=0,06; 2-я и 3-я – t=1,5, p=0,12 соответственно), полу (1-я и 2-я – χ^2=0,9, p=0,24; 1-я и 3-я – χ^2=1,8, p=0,19; 2-я и 3-я – χ^2=0,7, p=0,40 соответственно), длительности диабетического синдрома (1-я и 2-я – t=1,7, p=0,16; 1-я и 3-я – t=0,6, p=0,64; 1-я и 3-я – t=0,1, p=0,92 соответственно), вариантам желудочковых нарушений ритма (1-я и 2-я – t=1,4, p=0,20; 1-я и 3-я – t=0,5, p=0,47; 1-я и 3-я – t=1,1, p=0,23 соответственно).

Пациенты 1-ой группы (n=44) получали амиодарон, начиная со стартовой нагрузочной дозы 800-1200 мг/сутки (в том числе у час-

ти больных и внутривенно капельно) с последующим литическим переходом оральный прием в поддерживающих дозах 200-600 мг/сутки. Вторым компонентом противоаритмической терапии были бета-адреноблокаторы (БАБ) (небиволол или бисопролол или метопролола тартрат или бетаксолол).

Представители 2-ой группы (n=45) получали такое же лечение амиодароном и БАБ, но в сочетании с кверцетином по 1,0 гр. внутривенно капельно 14 дней.

Представители 3-ей группы (n=44) получали лечение амиодароном, бета-адреноблокатором и кверцетином 14 дней, а по окончании им назначался триметазидин по 35 мг 2 раза в день длительностью до 3-х месяцев.

Все пациенты получали ингибитор АПФ или сартан не зависимо от наличия артериальной гипертензии и исходного уровня артериального давления, ингибитор ГМГ-Ко редуктазы или фибрат (при выраженной гипертриглицеридемии), дезагрегант (ацетилсаллициловая кислота 75 мг/сутки). При наличии артериальной гипертензии к лечению добавляли с антигипертензивной целью дигидропиридиновые антагонисты кальция.

В группу контроля включено 30 практически здоровых людей.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили при помощи кардиомонитора «Кардиотехника-04-АД-3», Россия. Желудочковые нарушения ритма классифицировали по Lown B. и Wolf M. (1971).

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

Результаты противоаритмического лечения оценивали до начала проекта и через 3,5 месяца от его начала.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения. Критерий «значительное улучшение» включал устойчивое отсутствие желудочковых нарушений ритма, физиологический биологический ритм сердечных сокращений и суточной вариабельности ритма, исчезновение всех аритмических жалоб, стойко компенсированные показатели углеводного обмена, реверсия гипертрофии левого желудочка. Под критерием «улучшение» подразумевали исчезновение жизнеопасных вариантов (пароксизмов желудочковой тахикардии, численности ранних, парных желудочковых экстрасистол) или существенное (более 50% от ис-

ходного) уменьшение их количества и продолжительности, уменьшение частоты жалоб на ощущение неритмичной работы сердца, устойчивое состояние компенсации / субкомпенсации углеводного обмена, частичная реверсия гипертрофии левого желудочка по данным ЭхоКГ-исследования. Критерий «без изменений» подразумевал отсутствие изменений в течение аритмического и диабетического синдромов. Критерий «ухудшение» характеризовался прогрессированием аритмического и/ли диабетического синдромов, вовлечением в процесс новых органов-мишеней, появление признаков макро- и микроангиопатии, появление или прогрессивное снижение функции почек, появление и прогрессирование признаков систолодиастолической дисфункции.

Для статистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. Анализ вида распределения осуществлён с использованием критерия Шапиро-Уилка. При нормальном типе распределения значимость различий цифровых значений между группами, а также между показателями в динамике в каждой из групп оценивали при помощи критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для зависимых или не зависимых выборок. При сравнении качественных показателей использовался критерий χ^2 (Хи-квадрат). Влияние потенциальных причин возникновения желудочковых нарушений ритма на эффективность терапии оценивали по критерию Крускал-Уоллиса (kKW). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы был принят равным $p<0,05$.

Полученные результаты и обсуждение

При анализе эффективности разных режимов противоаритмической терапии оказалось, что частота критерия «ухудшение» была достоверно выше в группе 2 (11,4%), несколько меньше в группе 1 (6,8%) и еще меньше в группе 3 (2,2%) (табл. 1). Частота критерия «без изменения» самой частой была в группе 2 (18,2%), несколько меньше в группе 1 (13,6%) и еще меньше в группе 3 (6,7%). Незначительное или нестойкое улучшение установлено у 40,9% представителей группы 1, у 31,8% - группы 2 и у 31,1% пациентов группы 3. Частота критерия «стойкое улучшение» имело место в 38,6; 38,6 и 60,0% случаев соответственно. Частота некоторых факторов, оказывающих влияние на эффективность противоаритмического лечения, представлена в таблице 2. Из нее следует, что синдром удлиненного интервала QT имел место у 6,8; 6,7; и 15,9% больных соответственно, причем в группе 3 достоверно он встречался чаще.

Таблица 1

Эффективность трех режимов противоаритмического лечения у больных желудочковыми нарушениями ритма на фоне СД 2-го типа

Критерии эффективности	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=44)	3-я группа (n=45)
Ухудшение	3(6,8%)	5(11,4%)[1]	1(2,2%)[23]
Без изменений	6(13,6%)	8(18,2%)[1]	3(6,7%)[23]
Незначительное/нестойкое улучшение	18(40,9%)	14(31,8%)[1]	14(31,1%)[2]
Стойкое улучшение	17(38,6%)	17(38,6%)	27(60,0%)[23]

Примечание. [1] – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; [2] – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; [3] – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны.

Таблица 2

Частота некоторых факторов, влияющих на эффективность лечения у больных желудочковыми нарушениями ритма на фоне СД 2-го типа

Факторы	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=45)	3-я группа (n=44)
Гипогликемия	1(2,3%)	1(2,2%)	1(2,3%)
Чередование гипо-/гиперликемия	2(4,5%)	2(4,4%)	1(2,3%)
Гипокалиемия	1(2,3%)	1(2,2%)	1(2,3%)
Структурное ремоделирование миокарда	5(11,4%)	4(8,8%)	4(9,1%)
Активность системного воспаления	3(6,8%)	3(6,7%)	3(6,8%)
Удлиненный интервал Q-T	3(6,8%)	3(6,7%)	7(15,9%)[23]
Курение	4(9,1%)	4(8,8%)	4(9,1%)
Поражение почек/почечная дисфункция	6(13,6%)	6(13,3%)	6(13,6%)
Неконтролируемая гипертензия	3(6,8%)	3(6,7%)	3(6,8%)
Возраст старше 60 лет	2(4,6%)	2(4,4%)	2(4,6%)
Сердечная недостаточность	4(9,1%)	3(6,7%)	5(11,4%)[3]
Симпатическая гиперактивность	4(9,1%)	2(4,4%)[1]	8(18,2%)[23]

Примечание. [1] – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны; [2] – различия между аналогичными показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; [3] – различия между аналогичными показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны.

При анализе влияния некоторых факторов на эффективность лечения было показано, что статистически значимое влияние было получено для: эпизодов ночной гипогликемии (для всех групп), наличия безболевых эпизодов миокардиальной ишемии по данным суточного кардиомониторирования (для всех групп), удлиненный интервал QT (для всех групп), почечная дисфункция (для всех групп), нарушения коронарного кровотока (для всех групп), диастолическая дисфункция левого желудочка (для всех групп), тахикардиальный синдром (только для группы 3), преобладание желудочковых нарушений ритма высоких градаций (только для группы 3) (табл. 3).

Таблица 3

Влияние (Kkw) и достоверность влияния (p) некоторых факторов на эффективность лечения желудочковых нарушений ритма у больных СД 2-го типа

Факторы	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=45)	3-я группа (n=44)
Эпизоды ночной (малосимптомной) гипогликемии	Kkw=5,5 p=0,02	Kkw=4,9 p=0,04	Kkw=5,2 p=0,03
Преобладание суправентрикулярной экстрасистолии	Kkw=3,8 p=0,06	Kkw=1,3 p=0,17	Kkw=2,6 p=0,10
Безболевые эпизоды ишемии миокарда	Kkw=9,7 p=0,002	Kkw=12,0 p<0,006	Kkw=8,8 p=0,01
Преобладание эпизодов фибрилляции предсердий	Kkw=1,5 p=0,12	Kkw=1,6 p=0,16	Kkw=1,3 p=0,20
Удлиненный интервал Q-T	Kkw=8,8 p=0,02	Kkw=7,9 p=0,04	Kkw=8,2 p=0,03
Снижение фильтрационной функции почек	Kkw=9,2 p=0,01	Kkw=12,4 p=0,007	Kkw=8,0 p=0,03
Нарушения коронарного кровотока в анамнезе/статусе	Kkw=39,8 p<0,009	Kkw=22,4 p<0,006	Kkw=27,4 p<0,001
Преобладание желудочковых нарушений ритма высоких градаций	Kkw=2,7 p=0,16	Kkw=2,4 p=0,18	Kkw=9,9 p=0,01
Диастолическая дисфункция левого желудочка	Kkw=8,1 p=0,03	Kkw=7,6 p=0,04	Kkw=8,9 p=0,02
Резистентный тахикардиальный синдром	Kkw=2,9 p=0,44	Kkw=1,1 p=0,70	Kkw=16,1 p<0,005

Рисунок 1. Основные механизмы аритмогенеза у больных СД 2-го типа

На рисунке 1 представлены основные патогенетические механизмы желудочкового аритмогенеза при СД 2-го типа. Основными факторами, лежащими в основе каскадной общности нарушения ритма, являлись: гипогликемия, ее чередование с гипергликемией, что, по-видимому, лежит в основе феномена утренней постгипогликемической гипергликемии Сомоджи, все же более характерной для инсулинзависимого типа диабета. Кроме того, такие состояния, как ишемия, избыток катехоламинов, оксидативный стресс, инсулинрезистентность являются также пусковыми факторами в процессах аритмогенеза. Именно под их влиянием инициируются или интенсифицируются такие механизмы, как: аномалии процессов вхождения кальция в клетку, кардиальный фиброз, дисфункция калиевых каналов, повреждения внутриклеточных сигналов, что в совокупности приводит как формированию механизма ри-энтри [2], так и удлинению процессов клеточной реполяризации, повышению триггерной активности и запуску каскада желудочковых нарушений ритма, в том числе и фатальных [16].

Выводы

1. Длительная двухкомпонентная поэтапная метаболитотропная терапия позволила повысить суммарную результативность противоаритмического лечения у больных СД 2-го типа с желудочковыми нарушениями сердечного ритма.

2. Определяющими факторами, оказывающими влияние на эффективность лечения были: признаки структурного ремоделиро-

вания миокарда, синдром удлиненного интервала QT, вовлечение в процесс почек или почечная недостаточность, присутствие признаков сердечной недостаточности и симпатическая гиперактивация.

3. Предлагаемый режим метаболитотропного лечения позволил снизить частоту прогнознегативных маркеров - эпизодов безболевой ишемии миокарда и желудочковых нарушений ритма высоких градаций по сравнению со стандартным лечением (без применения метаболических средств) и при использовании кардиопротекторов в виде короткого парентерального 10-ти дневного курса.

4. На эффективность лечения влияют такие факторы, как: эпизоды ночной гипогликемии (для всех групп), наличие безболевых эпизодов миокардиальной ишемии (для всех групп), удлиненный интервал QT (для всех групп), почечная дисфункция (для всех групп), нарушения коронарного кровотока (для всех групп), диастолическая дисфункция левого желудочка (для всех групп), тахикардиальный синдром (только для группы 3), преобладание желудочковых нарушений ритма высоких градаций (только для группы 3).

Литература

1. *Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Мордовина А. Г. и др. Возможности терапии в коррекции кардиоваскулярных нарушений при сахарном диабете. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;4:59-64. [Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V., Mordovina A.G. et al. Possibilities of therapy in the correction of cardiovascular disorders in diabetes mellitus. Cardiovascular therapy and prevention. 2012;4:59-64. (In Russ.)]*

2. *Гимаев Р.Х., Рузов В.И., Разин В.А. Нарушение электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая медицина. 2012;2:35-38. [Gimaev R.Kh., Ruzov V.I., Razin V.A. Violation of the electrophysiological properties of the myocardium in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Clinical medicine. 2012;2:35-38. (In Russ.)]*

3. *Гришаев С.Л. Электрическая нестабильность миокарда: причина, диагностика, лечение. СПб.: Агентство ВиТ-Принт, 2011. 128 с. [Grishaev S.L. Electrical instability of the myocardium: cause, diagnosis, treatment. St. Petersburg: ViT-Print Agency, 2011. 128 p. (In Russ.)]*

4. *Гарипова А.Ф., Сайфутдинов Р.Г., Вагапова Г.Р. Желудочковые нарушения ритма, ассоциированные с удлинённым интервалом QT, как предиктор внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа.Казанский медицинский журнал. 2016;6:854-860. [Garipova A.F., Sayfutdinov R.G., Vagapova G.R. Ventricular arrhythmias*

associated with a prolonged QT interval as a predictor of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Kazan Medical Journal. 2016;6:854-860. (In Russ.)]

5. *Игнатенко Г.А., Дзюбан А.С., Мухин И.В. и др. Кардиопротективная терапия у больных безболевой ишемией миокарда в условиях кардиометаболической коморбидности. Вестник неотложной и восстановительной хирургии.2019;1:55-61. [Ignatenko G.A., Dzyuban A.S., Mukhin I.V. and others. Cardioprotective therapy in patients with silent myocardial ischemia in conditions of cardiometabolic comorbidity. Journal of Emergency and Reconstructive Surgery.2019;1:55-61. (In Russ.)]*

6. *Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Денисова А.Г., Морозова О.И. Клинико-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2015;2(61):21-27. [Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V., Denisova A.G., Morozova O.I. Clinical and instrumental analysis of ventricular arrhythmias in diastolic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Problems of endocrinology. 2015;2(61):21-27. (In Russ.)]*

7. *Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):79-91. [Kobalava Zh.D., Kiyakbaev G.K. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: can the prognosis be improved by prescribing glucose-lowering drugs? Russian Journal of Cardiology. 2018;23(8):79-91. (In Russ.)]*

8. *Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология.2013;9: 47-51. [Pochinka I.G., Strongin L.G., Struchkova Yu.V. Glycemic variability and ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. Cardiology.2013;9: 47-51. (In Russ.)]*

9. *Andersen A., Bagger J.I., Baldassarre M.P.A., Christensen M.B., Abelin K.U., Faber J., Pedersen-Bjergaard U., Holst J.J., Lindhardt T.B., Gislason G., Knop F.K., Vilsbøll T. Acute hypoglycemia and risk of cardiac arrhythmias in insulin-treated type 2 diabetes and controls. Eur. J. Endocrinol. 2021;185(2):343-353. doi: 10.1530/EJE-21-0232.*

10. *Andersen A., Bagger J.I., Sørensen S.K., Baldassarre M.P.A., Pedersen-Bjergaard U., Forman J.L., Gislason G., Lindhardt T.B., Knop F.K., Vilsbøll T. Associations of hypoglycemia, glycemic variability and risk of cardiac arrhythmias in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a prospective, observational study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):241-244. doi: 10.1186/s12933-021-01425-0.*

11. *Castro-Torres Y., Carmona-Puerta R., Katholi R.E. Ventricular repolar-*

ization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. World J. Clin. Cases. 2015;3(8):705-20. doi: 10.12998/wjcc.v3.i8.705.

12. Dalal J.J., Mishra S. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure. Indian Heart J. 2017;69(3):393-401. doi: 10.1016/j.ihj.2017.04.001.

13. Pappachan J.M., Varughese G.I., Sriraman R., Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. World J Diabetes. 2013;4(5):177-89. doi: 10.4239/wjd.v4.i5.177.

14. Dézsi C.A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. Am. J. Ther. 2016;23(3):e871-9. doi: 10.1097/MJT.0000000000000180.

15. Jungen C., Scherschel K., Flenner F., Jee H., Rajendran P., De Jong K.A., Nikolaev V., Meyer C., Ardell J.L., Tompkins J.D. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2019;317(6):H1328-H1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019.

16. Goyal V., Jassal D.S., Dhalla N.S. Pathophysiology and prevention of sudden cardiac death. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2016;94(3):237-44. doi: 10.1139/cjpp-2015-0366.

Резюме

Мухин И.В., Зубрицкий К.С., Паниева Н.Ю., Контовский Е.А., Шалаева И.В. *Эффективность и факторы, на нее влияющие у больных сахарным диабетом 2-го типа с желудочковыми нарушениями сердечного ритма на фоне разных режимов метаболитотропной терапии.*

В исследование включено 133 пациента СД 2-го типа в возрасте 53,0±1,5 года (74 мужчины и 59 женщины). Средний возраст больных в момент диагностики или выявления заболевания составил 48,4±1,5 лет, а средняя длительность заболевания – 5,3±0,2 лет. После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в 3 группы наблюдения, статистически однородные по возрасту, полу, длительности диабетического синдрома, вариантам желудочковых нарушений ритма.

Пациенты 1-ой группы (n=44) получали амиодарон. Вторым компонентом противоаритмической терапии были бета-адреноблокаторы (БАБ). Представители 2-ой группы (n=45) получали такое же лечение амиодароном и БАБ, но в сочетании с кверцетином по 1,0 гр. внутривенно капельно 14 дней. Представители 3-ей группы (n=44) получали лечение амиодароном, бета-адреноблокатором и кверцетином 14 дней, а по окончании им назначался триметазидин по 35 мг 2 раза в день длительностью до 3-х месяцев. Всем больным дважды (исходно и через 3,5 месяца) проводили суточное кардиомониторирование и сонографическое исследование сердца. Для статистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0.

При анализе влияния некоторых факторов на эффективность лечения было показано, что статистически значимое влияние было получено для: эпизодов ночной гипогликемии (для всех групп), наличия безболевых эпизодов миокардиальной ишемии по данным суточного кардиомониторирования (для всех групп), удлиненный интервал QT (для всех групп), почечная дисфункция (для всех групп), нарушения коронарного кровотока (для всех групп), диастолическая дисфункция левого желудочка (для всех групп), тахикардиальный синдром (только для группы 3), преобладание желудочковых нарушений ритма высоких градаций (только для группы 3)

Таким образом, длительная двухкомпонентная поэтапная метаболитотропная терапия позволила повысить суммарную результативность противоаритмического лечения у больных СД 2-го типа с желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Определяющими факторами, оказывающими влияние на эффективность лечения были: признаки структурного ремоделирования миокарда, синдром удлиненного интервала QT, вовлечение в процесс почек или почечная недостаточность, присутствие признаков сердечной недостаточности и симпатическая гиперактивация. Предлагаемый режим метаболитотропного лечения позволил снизить частоту прогнознегативных маркеров - эпизодов безболевой ишемии миокарда и желудочковых нарушений ритма высоких градаций по сравнению со стандартным лечением (без применения метаболических средств) и при использовании кардиопротекторов в виде короткого парентерального 10-ти дневного курса. На эффективность лечения влияют такие факторы, как: эпизоды ночной гипогликемии (для всех групп), наличие безболевых эпизодов миокардиальной ишемии (для всех групп), удлиненный интервал QT (для всех групп), почечная дисфункция (для всех групп), нарушения коронарного кровотока (для всех групп), диастолическая дисфункция левого желудочка (для всех групп), тахикардиальный синдром (только для группы 3), преобладание желудочковых нарушений ритма высоких градаций (только для группы 3).

Ключевые слова: эффективность лечения и факторы на него влияющие, сахарный диабет 2-го типа, желудочковые нарушения ритма.

Summary

Mukhin I.V., Zubritsky K.S., Panieva N.Yu., Kontovsky E.A., Shalaeva I.V. *Efficacy and factors influencing it in patients with type 2 diabetes mellitus with ventricular arrhythmias against the background of different regimens of metabolitotropic therapy.*

The study included 133 patients with type 2 diabetes aged 53.0±1.5 years (74 men and 59 women), who were informed about the goals and objectives of the study and voluntarily signed an informed study on participation in the project. The average age of patients at the time of diagnosis or detection of the disease was 48.4±1.5 years, and the average duration of the disease was 5.3±0.2 years. After the screening and initialization stages, patients were randomly assigned to 3 observation groups, statistically homogeneous in age, semi, duration of diabetic syndrome, variants of ventricular arrhythmias.

Patients of the 1st group (n=44) received amiodarone. The second component of

antiarrhythmic therapy was beta-blockers (BABs). Representatives of the 2nd group (n=45) received the same treatment with amiodarone and BAB, but in combination with 1.0 g of quercetin intravenous drip for 14 days. Representatives of the 3rd group (n=44) received treatment with amiodarone, beta-blocker and quercetin for 14 days, and at the end they were prescribed trimetazidine 35 mg 2 times a day for up to 3 months. All patients underwent daily cardiac monitoring and sonographic examination of the heart twice (at baseline and after 3.5 months). For statistical processing, the statistical software package Statistica 6.0 was used.

When analyzing the effectiveness of different regimens of antiarrhythmic therapy, it turned out that the frequency of the criterion "worsening" was significantly higher in group 2 (11.4%), slightly less in group 1 (6.8%) and even less in group 3 (2.2%). The frequency of the criterion "no change" was the most frequent in group 2 (18.2%), somewhat less in group 1 (13.6%) and even less in group 3 (6.7%). A slight or unstable improvement was found in 40.9% of the representatives of group 1, in 31.8% of group 2 and in 31.1% of patients in group 3. The frequency of the criterion "persistent improvement" occurred in 38.6; 38.6 and 60.0% of cases, respectively.

The frequency of some factors that affect the effectiveness of antiarrhythmic treatment is presented in table 2. From it follows that the syndrome of a long QT interval occurred in 6.8; 6.7; and 15.9% of patients, respectively, and in group 3 it was significantly more common.

When analyzing the influence of some factors on the effectiveness of treatment, it was shown that a statistically significant effect was obtained for: episodes of nocturnal hypoglycemia (for all groups), the presence of painless episodes of myocardial ischemia according to daily cardiac monitoring (for all groups), an extended QT interval (for all groups), renal dysfunction (for all groups), coronary blood flow disorders (for all groups), diastolic dysfunction of the left ventricle (for all groups), tachycardia syndrome (only for group 3), the prevalence of ventricular arrhythmias of high gradations (only for group 3)

Thus, long-term two-component phased metabolitotropic therapy has improved the overall effectiveness of antiarrhythmic treatment in patients with type 2 DM with ventricular arrhythmias. The determining factors influencing the effectiveness of treatment were: signs of structural myocardial remodeling, long QT interval syndrome, kidney involvement or renal failure, the presence of signs of heart failure and sympathetic hyperactivation. The proposed regimen of metabolitotropic treatment made it possible to reduce the frequency of predictive negative markers - episodes of painless myocardial ischemia and high-grade ventricular arrhythmias compared with standard treatment (without the use of metabolic agents) and with the use of cardioprotectors in the form of a short parenteral 10-day course. The effectiveness of treatment is influenced by such factors as: episodes of nocturnal hypoglycemia (for all groups), painless episodes of myocardial ischemia (for all groups), prolonged QT interval (for all groups), renal dysfunction (for all groups), coronary blood flow disorders (for all groups), diastolic dysfunction of the left ventricle (for all groups), tachycardia syndrome (only for group 3), the prevalence of high-grade ventricular arrhythmias (only for group 3).

Key words: treatment efficacy and factors influencing it, type 2 diabetes mellitus, ventricular arrhythmias.

УДК 616.12-008.331.1-053.7-085-037:575.1

ВЛИЯНИЕ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

И.В. Мухин, А.В. Сочилин, Е.Н. Кошелева, Е.Н. Чеботарева
ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» МЗ ДНР

Введение

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и пылевой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является довольно частой клинической ситуацией в терапевтической и профпатологической практике [5, 15, 16]. Частота такой коморбидности достигает 60-70% [2, 17]. При этом, обе нозологии проявляют двунаправленный характер взаимодействий [7]. Так, если АГ ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций больных ХОБЛ, то по мере утяжеления ХОБЛ, увеличивается распространенность АГ и ее осложнений [10].

Реабилитационные мероприятия, которые традиционно используются у больных АГ и ХОБЛ преимущественно влияют на процессы разжижения и выведения мокроты, уменьшение воспаления, но не оказывают воздействия на механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования гипертензивного синдрома [14]. Актуальность изучения данной проблемы заключается в оценке эффективности комплекса реабилитационных мероприятий [13], оказывающих позитивное воздействие на механизмы как респираторного, так и гипертензивного синдромов при такой синтропии.

Цель исследования заключалась в анализе эффективности комплексной реабилитационной программы у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ.

Материал и методы исследования

В исследование включено 108 гипертензивных пациентов (все мужчины) с пылевой ХОБЛ в возрасте от 46 до 64 лет. Критериями включения в исследование были АГ 1-2 стадии и 1-3 степени, пылевая ХОБЛ 2-3 стадии в стадии затихающего обострения и

начинающейся ремиссии. Критерии исключения: период обострения респираторной патологии, гнойный характер мокроты, лихорадка, необходимость в назначении антибактериальных средств, тяжелый бронхообструктивный синдром, требующий назначения парентеральных кортикостероидов, неэффективность ингаляционных бронхолитиков, выраженная легочная недостаточность, среднее систолическое давление крови в легочной артерии более 40 мм рт.ст., АГ 3 стадии, медикаментозно плохо контролируемая АГ, гипертензивный криз. Методом случайной выборки больные были распределены в 2 группы наблюдения, гомогенные по полу (все мужчины), возрасту (t=0,32, p=0,54), длительности и тяжести ХОБЛ (t=0,81, p=0,20 и χ^2=0,41, p=0,35 соотвественно), стадии (χ^2=0,31, p=0,69) и степени АГ (χ^2=0,27, p=0,60).

Пациенты группы 1 (n=55) получали только базисный комплекс преимущественно ингаляционных средств повседневного применения (бета-2 агонисты и глюкокортикоидные гормоны), а представители группы 2 (n=53) дополнительно комбинированный комплекс реабилитационных мероприятий.

Средний возраст пациентов в группах наблюдения составил 48,8±0,50 и 48,5±0,2 лет соотвественно (p<0,05). Возраст начала пылевой ХОБЛ в группах больных равнялся 42,5±0,31 и 42,1±0,25 года соответственно (p<0,05). Доминирующей была 2 стадия ХОБЛ (у 74,5 и 75,5% больных соотвественно, (p<0,05)). 3 стадия ХОБЛ зафиксирована только у каждого 4-го пациента (у 25,5 и 24,5% соотвественно).

При гиперадренергическом типе невротического синдрома больным группы 2 проводили стресс-лимитирующий комплекс: электросон или магнитотерапию [12]. На фоне преобладания депрессивного синдрома использовали стресс-индуцирующие факторы – синусные модульные токи (СМТ), диадинамические токи (ДДТ), франклинизацию, дарсонвализацию, лазеротерапию.

При невротическом синдроме по гиперадренергическому типу седативное воздействие достигали проведением электрофореза натрия бромида или растворов транквилизаторов на задне-шейную и “воротниковую” область по Щербаку или по ходу срединного нерва (С3-Т2 и ладонную поверхность предплечья) [10]. При гиперкинетическом синдроме и тахикардии дополнительно выполняли ежедневный электрофорез с 0,1% раствором обзидана или магния сульфата на межлопаточную область с плотностью гальванического тока до 0,05 мА/см^2 и экспозицией 20 минут №10.

В начальных этапах формирования АГ проводили электросон по глазнично-сосцевидной методике, с частотой от 5 до 20 Гц в начале и до 60-80 Гц в конце курса, пороговой силой тока, экспозицией от 20 до 40 минут ежедневно или через день, на курс 15-20 процедур [9]. У больных с цефалгическим синдромом использовали методику лобно-сосцевидную или лобно-затылочную с индивидуально подбираемой силой тока (в среднем 0,4-1,2 мА), при частоте 150-200 Гц до пороговой (к концу курса 800-1000 Гц), переменной скважностью, длительностью импульсов 0,15-0,2 мс, экспозицией от 15 до 60 минут, 10-12 процедур, ежедневно или через день.

Патогенетически обоснованным считается использование у таких больных магнитотерапии при гиперадренергическом синдроме: битемпорально, на воротниковую зону и проекцию надпочечников. Индукторы устанавливают контактно на кожу, режим непрерывный, интенсивность до 20 мТл, экспозиция до 15 минут, ежедневно, 10-12 процедур. Проводили массаж головы, шеи, воротниковой и предсердечной области, грудного отдела позвоночника, зоны иннервации срединного нерва. Использовали лечебную гимнастику, занятия на тренажерах, дозированную ходьбу, массаж [3, 8]. Занятия лечебной гимнастикой проводили групповым способом в положениях сидя и стоя, начиная с крупных и средних мышечных групп, темп медленный и средний, их отношение к дыхательным движениям – 3:1, число повторений 4-6 раз. Наиболее эффективна рефлексотерапия в I-II стадии АГ [4]. Основные точки воздействия: C7, V15, VB20, VB21, VB38, F2, F3, F14, MC6, MC7, E36, RP6, TR5, TR20.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения: «улучшение», «без изменений», «ухудшение». Непосредственные результаты лечения выражали суммой баллов интегральной оценки динамики субъективных и объективных показателей, включая динамику клинических, структурных и функциональных данных: 4 - показатель нормальный; 3 - показатель улучшился по сравнению с исходным уровнем более чем на 75%; 2 - показатель улучшился на 25-75%; 1 - показатель улучшился на 10-25%; 0 - не изменился (колеблется от исходного уровня на 10%); - 1 - ухудшение по сравнению с исходным уровнем более чем на 10%. Производили подсчёт коэффициента эффективности (сумму делили на учитываемое число признаков). Полученное значение коэффициента составило основу количественной оценки ре-

зультатов восстановительного лечения: значение меньше 1 оценивали, как «ухудшение», 1-1,2 - «без перемен», 1,3-2,0 - «улучшение».

Параметры течения гипертензивного и респираторного синдромов оценивали исходно (этап 1), через 20 дней (этап 2) и через 6 месяцев (этап 3) от начала реабилитации.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. При нормальном распределении для сравнения аналогичных показателей использовали критерий Стьюдента. Для сравнения качественных показателей определяли величину χ^2. За уровень значимости (p) принимали величину $p<0,05$.

Полученные результаты и обсуждение

При анализе эффективности реабилитационных мероприятий оказалось, что частота критерия «ухудшение» в группах наблюдения составила 9,1 и 3,8% соотвественно ($p<0,05$), частота критерия «без перемен» 30,9 и 20,7% соответственно ($p<0,05$), а частота критерия «улучшение» – 60 и 75,5% соотвественно ($p<0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Эффективность кардио-респираторной реабилитации у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ

Критерии эффективности	Группы больных	
	1-я (n = 55)	2-я (n = 53)
Ухудшение	5(9,1%)	2(3,8%)*
Без изменений	17(30,9%)	11(20,7%)*
Улучшение	33(60,0%)	40(75,5%)*

Примечание. * – различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 2 статистически достоверны.

При анализе влияния медикаментозных и немедикаментозных мероприятий на эффективность кардио-респираторной реабилитации было установлено, что достоверное влияние было получено в группе 1 для: сартанов, блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина, бета-2 агонистов продленного действия, ингаляционных кортикостероидных гормонов и реабилитационных методов (табл. 2). В группе 2 таковыми явились: сартаны, антагонисты кальция, ивабрадин, продленные бета-2 агонисты, ингаляционные кортикостероиды, комплексное реабилитационное лечение.

Таблица 2

Уровень достоверности (р) влияния медикаментозных и немедикаментозных методов лечения на эффективность реабилитации гипертензивных больных пылевой ХОБЛ

Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения	Группы больных	
	1-я	2-я
Бета-адреноблокаторы	0,15	0,13
Ингибиторы АПФ	0,09	0,10
Сартаны	0,02	0,01
Антагонисты кальция	0,04	0,04
Диуретики	0,09	0,07
Ивабрадин	0,03	0,04
Антиагреганты	0,24	0,30
Короткодействующие бета-2 агонисты	0,66	0,25
Бета-2 агонисты продленного действия	0,04	0,03
Глюкокортикоидные гормоны ингаляционные	0,02	0,03
Статины	0,06	0,10
Реабилитационное лечение	0,04	0,02

Анализ влияния двух режимов кардио-респираторной реабилитации на частоту госпитализаций и вызова бригады скорой медицинской помощи в группах наблюдения показал, что основными причинами были: осложненный гипертензивный криз (12,7 и 7,5%, $p<0,05$), носовые кровотечения как проявления гипертензивного синдрома (10,9 и 3,8%, $p<0,05$), обострения ХОБЛ (14,5 и 5,7%, $p<0,05$) (табл. 3). Суммарная частота в группах равнялась 52,7 и 20,7% соответственно, $p<0,05$.

Потенциальными причинами возникновения гипертензивного криза явились злоупотребления солью (10,9 и 9,4%, $p>0,05$), алкоголем (12,7 и 13,2%, $p>0,05$), нарушения лечебного режима, прекращение приема и пропуски в лечении (16,4 и 16,9%, $p>0,05$). Суммарная частота этих причин в группах равнялась 40 и 39,6%, $p>0,05$.

Частота достижения целевого уровня АД на этапах обследования была разной. Так, если на 1-м этапе достоверных различий не получено (14,5 и 13,2%, $p>0,05$), то на этапе 2 (36,4 и 49,1%, $p<0,05$) и на этапе 3 (54,5 и 66,0%, $p<0,05$).

На фоне стандартной реабилитационной программы на этапе 1 изменения численности принимаемых препаратов не изменялось

(3,0±0,2 и 3,0±0,4, p>0,05). На этапе 2 количество таблетированных препаратов равнялось 3,5±0,1 и 2,5±0,3, p<0,05 с разницей 1,0. На этапе 3 количество одновременно принимаемых лекарственных средств составило 3,5±0,1 и 2,1±0,2, p<0,05 с разницей 1,4.

Таблица 3

Влияние кардио-респираторной реабилитации на частоту госпитализаций или бригады скорой медицинской помощи на протяжении периода наблюдения

Причина госпитализаций	Группы больных	
	1-я	2-я
Осложненный гипертонический криз	7(12,7%)	4(7,5%)*
Нарушения ритма	5(9,1%)	1(1,9%)*
Носовые кровотечения	6(10,9%)	2(3,8%)*
Нарушения мозгового кровообращения	3(5,4%)	1(1,9%)*
Обострения ХОБЛ	8(14,5%)	3(5,7%)*
Всего	29(52,7%)	11(20,7%)*

Примечание. * – различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 2 статистически достоверны.

Реабилитационная программа у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ предполагает комплексное воздействие на базисные патогенетические механизмы формирования гипертензивно-респираторной синтропии. При невротическом синдроме по гиперадренергическому типу седативное воздействие достигают проведением электрофореза натрия бромида или растворов транквилизаторов на заднешейную и “воротниковую” область по Щербаку или по ходу срединного нерва (С3-Т2 и ладонную поверхность предплечья) [7]. У больных АГ с гиперкинетическим типом гемодинамики целесообразно проведение электрофореза с 0,1 % раствором обзидана, магния на межлопаточную область с плотностью гальванического тока до 0,05 мА/см^2, экспозиция 20 минут, ежедневно, 10 процедур или по Вермелю.

В начальных стадиях АГ проводят электросон [10] по глазнично-сосцевидной методике, с частотой от 5 до 20 Гц в начале и до 60-80 Гц в конце курса, пороговой силой тока, экспозицией от 20 до 40 минут ежедневно или через день, на курс 15-20 процедур.

Патогенетически обоснованным считается использование магнитотерапии при гиперадренергическом варианте битемпорально, на воротниковую зону и проекцию надпочечников. Индукторы уста-

навливают контактно на кожу, режим непрерывный, интенсивность до 20 мТл, экспозиция до 15 минут, ежедневно, 10-12 процедур [9].

Целесообразен массаж головы, шеи, воротниковой и предсердечной области, грудного отдела позвоночника, зоны иннервации срединного нерва. Зоны массажа: паравертебральные сегменты шеи, головы и воротниковой зоны, длительность – 10-15 мин, курс лечения – 20 процедур [11].

При нарушениях по депрессивному типу показана общая франклинизация в течение 10 минут, на курс до 10 процедур. Сходный антидепрессивный эффект отмечен при дарсонвализации головы и воротниковой зоны (5-7 минут, до ощущения покалывания, на курс 10 процедур). Снимает астенические явления пайлер-терапия на лицо с расстояния до 20 см, в течение 6-8 минут, на курс до 8-10 процедур.

Кинезотерапия при невротическом синдроме при АГ направлена на нормализацию процессов возбуждения и торможения в нервной системы. Седативный эффект достигается музыкальным сопровождением, повышающим эмоциональный тонус и настроение больного [13]. Применение физических упражнений оказывает положительное воздействие на самочувствие больного: уменьшаются раздражительность, головные боли, головокружение, бессонница, повышается трудоспособность. Используются упражнения для всех мышечных групп, темп выполнения средний, продолжительность занятий 25-30 минут. Занятия гимнастикой проводятся групповым способом в положениях сидя и стоя, назначаются упражнения для крупных и средних мышечных групп, темп медленный и средний, их отношение к дыхательным – 3:1, число повторений 4-6 раз. Продолжительность занятия – 20-25 мин. При наличии тренажеров для больных с АГ наиболее подходят занятия на велотренажере, бегущей дорожке (темп медленный), шагающем тренажере. При этом АД не должно превышать 180/110 мм рт. ст., а ЧСС – 110-120 уд/минуту [1].

Дискинетический синдром на фоне повышенной активности симпатической системы при АГ. Лечебные мероприятия направлены на симпатические ганглии – проводят электрофорез ганглерона на проекцию симпатических стволов (по Келату) и каротидного синуса с размещением анода на биологически активных зонах [10]. Понижает тонус симпатической системы магнитотерапия области каротидных синусов и проекции сегментов спинного мозга (C4-Th4 и L2-S1) и икроножных мышц в умеренных дозировках, причем

клинически более эффективным является проведение многозонального воздействия, либо их чередования в зависимости от состояния больного. Магнитные поля снимают не только спазм периферических сосудов, но и улучшают реологические свойства крови, их применение оправдано при гиперкинетическом типе кровообращения (магнитная индукция 20-40 мТл, продолжительность 10-15 минут, на курс лечения 10-15 процедур) [7]. Релаксирующее воздействие может быть достигнуто применением электрического поля ультравысоких частот на область шейных и поясничных симпатических узлов, и чревного сплетения (доза нетепловая), длительность процедуры 6-10 минут, количество до 8, через день [9].

Дискинетический синдром с гиперволемией предусматривает усиление кровотока в почках и печени, что достигается гальванизацией кожной проекции этих органов или синусномодульных токов (СМТ-терапией) (режим переменный, 3, 4 род работы по 5 минут, частота модуляции 500-100 Гц, глубина модуляции 50%, длительность полупериодов 2-3 секунды) [12].

Хорошая эффективность амплипульстерапия наблюдается при церебральном венозном застое. Электроды в этом случае располагают вдоль позвоночника в шейном и поясничном отделе или паравертебрально, режим СМТ переменный, род работы 1, 3 и 4 по 4-5 минут, частота модуляции 100 Гц, глубина модуляции 50 %, длительность полупериодов 2-3 с, с силой тока до ощущения легкой вибрации, 10 процедур, ежедневно или через день. СМТ применяют также по глазнично-сосцевидной методике [8]. Техника наложения электродов аналогичная. Применяют переменный режим, частота 100 Гц, глубина модуляций 75%, длительность модуляций тока 1-1,5 секунд, продолжительность 15 минут, ежедневно, курс лечения 10 процедур. При церебральном венозном полнокровии также оправдано назначение дарсонвализации головы и воротниковой зоны по 5-7 минут, на курс до 10 процедур.

При гипертоническом типе реакции сосудов головного мозга из методов высокочастотной терапии обосновано применение ДМВ- и СМВ-терапии (учитывая глубину проникновения фактора, преимущественно назначают ДМВ, которые понижают тонус сосудов) на воротниковую зону и икроножные мышцы с зазором электрода до 3-4 см, мощностью до 15 Вт, экспозицией 10 минут, ежедневно или через день, до 10-12 процедур на курс лечения, КВЧ-терапии

(на шею интенсивность 10 мВт/см^2, длительность 15 минут: на курс 10 процедур, через день) [10].

Особенностями лечебной физкультуры при этом являются сочетание общеукрепляющих упражнений для всех мышечных групп и специальных упражнений для вестибулярного аппарата, выполняемых с полной амплитудой, без задержек дыхания и натуживания, с чередованием мышечных групп, участвующих в движении [6]. Выполняют упражнения для верхнего плечевого пояса, шеи, чередуя с упражнениями на гимнастической стенке и дыхательными, избегая при этом упражнений с большой амплитудой движений для головы, которые усиливают ишемию головного мозга, за счет снижения кровотока по позвоночным артериям и тем самым запускают механизмы повышения артериального давления [5].

Выводы

Комплексная кардио-респираторная реабилитация у гипертензивных больных ХОБЛ пылевой этиологии позволила дополнительно улучшить результативность лечебных мероприятий, уменьшить частоту осложненных (на 10,6%) и неосложненных (на 7,3%) гипертензивных кризов и вызова бригады скорой помощи (суммарно на 32,0%), суточного количества антигипертензивных средств (на 1,4) и увеличить частоту достижения целевых цифр артериального давления (на 11,5%).

Литература

1. *Артемова Л.В., Суворов В.Г. Влияние лечебно-реабилитационных программ на клинико-функциональные показатели профессиональной обструктивной болезни легких. Медицина труда и промышленная экология. 2020;4: 29-35. [Artemova L.V., Suvorov V.G. The influence of treatment and rehabilitation programs on clinical and functional indicators of occupational obstructive pulmonary disease. Occupational medicine and industrial ecology. 2020;4: 29-35. (In Russ.)]*

2. *Васильева О.С., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных. Рос. мед. журнал. 2015;21 (5): 22–26. [Vasilyeva O.S., Kravchenko N.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease as an occupational disease: risk factors and the problem of medical and social rehabilitation of patients. Russian medical journal. 2015;21(5):22–26. (In Russ.)]*

3. *Айрапетова Н.С. и др. Влияние массажа и мануальной терапии на состояние кардиореспираторной системы пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Физиотерапевт. 2017;1:4-9. [Airapetova N.S. and others. The influence of massage and manual therapy on the state of the car-*

diorespiratory system of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Physiotherapist. 2017;1:4-9. (In Russ.)]

4. Айрапетова Н.С., Еремушкин М.А., Антонович И.В. и соавт. Восстановительное лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с включением методов манипуляционного воздействия. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017;94(3):11-16. [Airapetova N.S., Eremushkin M.A., Antonovich I.V. et al. Restorative treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease including manipulative methods. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. 2017;94(3):11-16. (In Russ.)]

5. Вязова А.В. Стратегия физиотерапии в санаторном лечении хронической обструктивной болезни легких с коморбидными. Международный научно-исследовательский журнал.2021;6-2 (108):92-97. [Vyazova A.V. Physiotherapy strategy in sanatorium treatment of chronic obstructive pulmonary disease with comorbidities. International Journal of Scientific Research.2021;6-2(108):92-97. (In Russ.)]

6. Козявина Н.В. Комплексная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких. Концепт. 2013;4(34): 1-6. [Kozyavina N.V. Complex rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Concept. 2013;4(34): 1-6. (In Russ.)]

7. Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352 с. [Malyavin A.G., Epifanov V.A., Glazkova I.I. Rehabilitation for respiratory diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 352 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-1612-9

8. Мещерякова Н.Н. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких. Практическая пульмонология. 2013;2:27-31. [Meshcheryakova N.N. Principles of pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Practical pulmonology. 2013;2:27-31. (In Russ.)]

9. Мухарлямов Ф.Ю., Сычева М.Г., Рассулова М.А. Современная медицинская реабилитация больных хроническими заболеваниями легких. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013; 8(1):120-126. [Mukharlyamov F.Yu., Sycheva M.G., Rassulova M.A. Modern medical rehabilitation of patients with chronic lung diseases. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after. N.I. Pirogov. 2013; 8(1):120-126. (In Russ.)]

10. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Богданке Н.В. и др. Немедикаментозная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертонией. Терапевтический архив. 2016;88 (8):19–24. [Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Bogdanke N.V. and others. Non-drug rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease with arterial hypertension. Therapeutic archive. 2016;88(8):19–24. (In Russ.)]

11. *Орлов М.А. Роль реабилитации в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал. 2015;18:1080–1082. [Orlov M.A. The role of rehabilitation in the complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Russian medical journal. 2015;18:1080–1082. (In Russ.)]*

12. *Пономаренко Г.Н. (ред.) Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. 688 с. [Ponomarenko G.N. (ed.) Physical and Rehabilitation Medicine: A National Guide. M.: GEOTAR - Media, 2016. 688 p.(In Russ.)] ISBN 978-5-9704-3606-6.*

13. *Bolton C.E., Bevan-Smith E.F., Blakey J.D. et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax. 2013; 68 Suppl 2:ii1-30. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-20380830.*

14. *Li LC, Han YY, Zhang ZH, Zhou WC, Fang HM, Qu J, Kan LD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment and Pharmacist-Led Medication Management. Drug Des Devel Ther. 2021;15:111-124. doi: 10.2147/DDDT.S286315.*

15. *Vested A, Kolstad HA, Basinas I, Burdorf A, Elholm G, Heederik D, Jacobsen GH, Kromhout H, Omland Ø, Schaumburg I, Sigsgaard T, Vestergaard JM, Wouters IM, Schlünssen V. Dust exposure and the impact on hospital readmission of farming and wood industry workers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Scand J Work Environ Health. 2021;47(2):163-168. doi: 10.5271/sjweh.3926.*

16. *Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. Lancet Respir Med. 2022;10(5):447-458. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.*

17. *Yawn BP, Mintz ML, Doherty DE. GOLD in Practice: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment and Management in the Primary Care Setting. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Feb 12;16:289-299. doi: 10.2147/COPD.S222664.*

Резюме

Мухин И.В., Сочилин А.В., Кошелева Е.Н., Чеботарева Е.Н. *Влияние кардио-респираторной реабилитации на эффективность лечебных мероприятий у гипертензивных больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии*

В исследование включено 108 гипертензивных пациентов (все мужчины) с пылевой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 46 до 64 лет. Пациенты группы 1 (n=55) получали только базисный комплекс преимущественно ингаляционных средств для постоянного применения (продленный или комбинированный бронхолитик и/или ингаляционный глюкокортикоид), а представители группы 2 (n=53) дополнительно комплекс реабилитационных мероприятий. При анализе эффективности реабилитационных мероприятий оказалось, что частота критерия «ухудшение»

в группах наблюдения равнялся 9,1 и 3,8% соотвественно (p<0,05), частота критерия «без перемен» 30,9 и 20,7% соответственно (p<0,05), а частота критерия «улучшение – 60 и 75,5% соотвественно». При анализе влияния медикаментозных и немедикаментозных мероприятий на эффективность кардио-респираторной реабилитации было установлено, что достоверное влияние было получено в группе 1 для: сартанов, блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина, бета-2 агонистов продленного действия, ингаляционные кортикостероиды и реабилитационные методы. В группе 2 таковыми явились: сартаны, антагонисты кальция, ивабрадин, продленные бета-2 агонисты, ингаляционные кортикостероиды, комплексное физиотерапевтическое лечение.

Анализ влияния двух режимов кардио-респираторной реабилитации на частоту госпитализаций и вызова бригады скорой медицинской помощи в группах наблюдения показал, что основными причинами были: осложненный гипертензивный криз (12,7 и 7,5%, p<0,05), носовые кровотечения как проявления гипертензивного синдрома (10,9 и 3,8%, p<0,05), обострения ХОБЛ (14,5 и 5,7%, p<0,05). Суммарная частота в группах равнялась 52,7 и 20,7% соответственно, p<0,05. При этом, потенциальными причинами возникновения гипертензивного криза явились злоупотребления солью (10,9 и 9,4%, p>0,05), алкоголем (12,7 и 13,2%, p>0,05), нарушения лечебного режима, прекращение приема и пропуски в лечении (16,4 и 16,9%, p>0,05). Суммарная частота в группах данных причин равнялась 40 и 39,6%, p>0,05. Частота достижения целевого уровня АД на этапах обследования была разной. Так, если на 1-м этапе достоверных различий не получено (14,5 и 13,2%, p>0,05), то на этапе 2 (36,4 и 49,1%, p<0,05) и на этапе 3 (54,5 и 66,0%, p<0,05).

На фоне стандартной реабилитационной программы на этапе 1 изменения численности принимаемых препаратов не изменялось (3,0±0,2 и 3,0±0,4, p>0,05). На этапе 2 количество таблетированных препаратов равнялось 3,5±0,1 и 2,5±0,3, p<0,05. На этапе 3 количество одновременно принимаемых лекарственных средств равнялось 3,5±0,1 и 2,1±0,2, p<0,05. Комплексная кардио-респираторная реабилитация позволила достоверно (p<0,05) улучшить эффективность лечебных мероприятий, уменьшить частоту осложненных (на 10,6%) и неосложненных (на 7,3%) гипертензивных кризов и вызова бригады скорой помощи (суммарно на 32,0%), суточного количества антигипертензивных средств (на 1,4), увеличить частоту достижения целевых цифр АД (на 11,5%).

Ключевые слова: кардио-респираторная реабилитация, эффективность, гипертензивные пациенты ХОБЛ пылевой этиологии.

Summary

Mukhin I.V., Sochilin A.V., Kosheleva E.N., Chebotareva E.N. *Influence of cardio-respiratory rehabilitation on the effectiveness of therapeutic measures in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology*

The study included 108 hypertensive patients (all men) with dusty chronic obstructive pulmonary disease (COPD) aged 46 to 64 years. Patients of group 1 (n=55) received only the basic complex of predominantly inhaled drugs for permanent use (long-term

or combined bronchodilator and/or inhaled glucocorticoid), and the representatives of group 2 (n=53) received an additional complex of rehabilitation measures.

When analyzing the effectiveness of rehabilitation measures, it turned out that the frequency of the criterion "deterioration" in the observation groups was 9.1 and 3.8%, respectively ($p<0.05$), the frequency of the criterion "no change" was 30.9 and 20.7%, respectively ($p<0.05$), and the frequency of the criterion "improvement - 60 and 75.5%, respectively." When analyzing the effect of drug and non-drug measures on the effectiveness of cardiorespiratory rehabilitation, it was found that a significant effect was obtained in group 1 for: sartans, calcium channel blockers, ivabradine, long-acting beta-2 agonists, inhaled corticosteroids and physiotherapy methods. In group 2, these were: sartans, calcium antagonists, ivabradine, prolonged beta-2 agonists, inhaled corticosteroids, complex physiotherapy.

An analysis of the effect of two modes of cardiorespiratory rehabilitation on the frequency of hospitalizations and calling an ambulance in the observation groups showed that the main causes were: complicated hypertensive crisis (12.7 and 7.5%, $p<0.05$), nosebleeds as manifestations of hypertensive syndrome (10.9 and 3.8%, $p<0.05$), exacerbations of COPD (14.5 and 5.7%, $p<0.05$). The total frequency in the groups was 52.7% and 20.7%, respectively, $p<0.05$. At the same time, the potential causes of a hypertensive crisis were salt abuse (10.9 and 9.4%, $p>0.05$), alcohol (12.7 and 13.2%, $p>0.05$), violations of the treatment regimen, discontinuation and missed treatment (16.4 and 16.9%, $p>0.05$). The total frequency in the groups of these causes was 40% and 39.6%, $p>0.05$. The frequency of achieving the target level of blood pressure at the stages of the survey was different. So, if no significant differences were obtained at the 1st stage (14.5 and 13.2%, $p>0.05$), then at stage 2 (36.4 and 49.1%, $p<0.05$) and at stage 3 (54.5 and 66.0%, $p<0.05$).

Against the background of a standard rehabilitation program at stage 1, the number of drugs taken did not change (3.0±0.2 and 3.0±0.4, $p>0.05$). At stage 2, the number of tablet preparations was 3.5±0.1 and 2.5±0.3, $p<0.05$ with a difference of 1.0. At stage 3, the number of simultaneously taken drugs was 3.5±0.1 and 2.1±0.2, $p<0.05$ with a difference of 1.4. Comprehensive cardio-respiratory rehabilitation made it possible to significantly ($p<0.05$) improve the effectiveness of therapeutic measures, reduce the frequency of complicated (by 10.6%) and uncomplicated (by 7.3%) hypertensive crises and call an ambulance (total by 32, 0%), the daily amount of antihypertensive drugs (by 1.4), increase the frequency of achieving target blood pressure figures (by 11.5%).

Key words: cardio-respiratory rehabilitation, efficacy, hypertensive patients with COPD of dust etiology.

УДК 612.11:616.36-003.8:616.98

СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ В НЕЙТРОФИЛАХ И МОНОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М.Ю. Перфильева
ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»

Введение

На сегоднний день хроническая патология печени (ХПП) и желчевыводящих путей достаточно широко распространена среди населения разных возрастов, особенно в регионах с экологически неблагоприятной ситуацией. Данный факт свидетельствует об актуальности проблемы изучения патогенетических особенностей и разработки рациональных подходов в лечении и медицинской реабилитации больных хронической патологией гепатобилиарной системы (ГБС) [1,2,3]. 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 [4,5]. Причиной возникновения токсических поражений печени также является использование в быту и на производствах химических небезопасных соединений в виде ядохимикатов, лакокрасочных изделий, и другое [6]. Причиной развития ХТГ является длительная персистенция вирусов в организме человека. Все вышеуказанное свидетельствует о необходимости изучения патогенетических механизмов данной коморбидности, совершенствования схем рациональной комплексной терапии, разработки направлений медицинской реабилитации для предупреждения развития фиброза печени, а также неблагоприятных последствий в виде лимфопролиферативных и онкологических процессов, связанных с длительной персистенцией ВЭБ, ВПГ, ЦМВ в организме [7,8]. Известно, что повышение показа-

телей перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), и недостаточность системы антиокислительной защиты (АОЗ) у больных с ХТГ негативно влияет на течение болезни [9,10,11].

Цель исследования: изучить состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в нейтрофилах и моноцитах периферической крови больных диффузными поражениями печени (ДПП) на фоне цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ).

Материал и методы исследования

Нейтрофилы и моноциты были получены из периферической крови 51 больного ДПП в возрасте от 19 до 55 лет (34 из них в стадии обострения, 17 в стадии ремиссии), находившихся на лечении в терапевтическом отделении 4-й городской клинической больницы г.Луганска в Луганской Народной Республике. Нейтрофилы и моноциты получали в фазу обострения (при поступлении в стационар) и в фазу ремиссии (при выписке) с помощью центрифугирования на градиенте фикола-верографина по H.R. Recalde (1994)

В клетках определяли: содержание МДА [12], ДК, активность каталазы [13], активность супероксиддисмутазы (СОД) и гидроперекиси липидов (ГПЛ) – спектрофотометрическим методом [14,15]. Коэффициент К высчитывали как: К=(ДК+МДА)/(каталаза+СОД) [16]. Контрольную группу составили 38 практически здоровых мужчин (17) и женщин (21) 20-35 лет. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010.

Полученные результаты и их обсуждение

Содержание ДК в нейтрофилах больных ДПП в фазу обострения превысило показатель здоровых лиц в 1,48 раза, а МДА – в 1,61 раза ($p<0,01$) (Таблица).

В то же время, система АОЗ в нейтрофилах характеризовалась увеличением активности каталазы в 1,34 раза против показателя здоровых лиц, а СОД – в 1,28 раза ($p<0,05$ в обоих случаях). Указанные изменения в продукции метаболитов ПОЛ и активности ферментов АОЗ сопровождались увеличением интегрального коэффициента К, что свидетельствовало о превалировании прооксидительных процессов над антиоксидантными. Аналогичные изменения зарегистрированы и в моноцитах периферической крови больных ДПП на фоне ЦМВ инфекции. Содержание ДК в моноцитах в фазу

обострения оказалось выше аналогичного показателя здоровых лиц в 1,46 раза, МДА – в 1,38 раза, ГПЛ – в 1,36 раза (р более 0,05 во всех случаях). Со стороны системы АОЗ изменения характеризовались увеличением в моноцитах пациентов активности каталазы в 1,6 раза по сравнению с показателями здоровых лиц, а активности СОД – в 1,23 раза (р более 0,05 в обоих случаях). Отмеченные сдвиги в системе ПОЛ/АОЗ моноцитов приводили к увеличению коэффициента К, абсолютное значение которого в фазу обострения превысило показатель здоровых лиц в 1,2 раза (р<0,05).

Таблица

Состояние процессов ПОЛ / АОЗ в нейтрофилах и моноцитах больных диффузными поражениями печени на фоне цитомегаловирусной инфекции, M±m

Показатель	Здоровые особы (n=38)	Больные	
		фаза обострения (n=34)	фаза ремисии (n=17)
ДК нейтрофилов, мкмоль/л	0,475±0,009	0,705±0,022*	0,593±0,018*
МДА нейтрофилов, мкмоль/л	0,259±0,005	0,416±0,016*	0,318±0,009*
ГПЛ нейтрофилов, -5 lg на 1 мг липидов	0,169±0,004	0,289±0,009*	0,261±0,007*
Каталаза нейтрофилов, мкмоль/ч.л	3,46±0,07	4,63±0,1*	4,2±0,13*
СОД нейтрофилов, МЕ/мгHb	1,34±0,03	1,71±0,047	1,49±0,04*
К нейтрофилов, у.е.	0,188±0,004	0,222±0,005*	0,206±0,004*
ДК моноцитов, мкмоль/л	0,537±0,011	0,789±0,019*	0,583±0,018*
МДА моноцитов, мкмоль/л	0,294±0,007	0,407±0,009*	0,325±0,01*
ГПЛ моноцитов, -5 lg на 1 мг липидов	0,183±0,006	0,249±0,006*	0,21±0,006*
Каталаза моноцитов, мкмоль/ч.л	4,12±0,1	4,79±0,12*	4,43±0,11*
СОД моноцитов, МЕ/мгHb	1,68±0,04	2,06±0,05*	1,82±0,05*
К моноцитов, у.е.	0,175±0,004	0,21±0,004*	0,179±0,004

Примечание. * - р<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц.

В фазу ремиссии активность процессов ПОЛ в нейтрофилах и моноцитах больных ДПП положительно изменялась. Уровень внутриклеточного ДК в нейтрофилах снижался против исходного уровня в 1,19 раза, МДА – в 1,31 раза, ГПЛ – в 1,11 раза. Однако абсолютные уровни указанных метаболитов ПОЛ оставались выше соответствующих показателей здоровых лиц в 1,25 раза для ДК, в 1,23 раза для МДА, и в 1,54 раза для ГПЛ (р<0,05 во всех случаях).

Вследствие снижения активности ПОЛ в нейтрофилах в фазу ремиссии ДПП имело место снижение активности системы АОЗ. При повторном исследовании активности каталазы выявлено ее снижение в 1,1 раза против исходного уровня и повышение относительно показателя здоровых лиц в 1,21 раза. Для СОД аналогичные изменения составили 1,15 и 1,11 раза соответственно. Коэффициент К при этом снижался, что свидетельствовало об относительном превалировании системы АОЗ над ПОЛ (снижение против исходного уровня – 1,08 раза). Вместе с этим, нормализации коэффициента К в фазу ремиссии не происходило, он оставался ниже показателя здоровых лиц в 1,096 раза ($p<0,05$).

Положительная динамика изменений имела место и в моноцитах крови пациентов с ДПП. В фазу ремиссии заболевания концентрация внутриклеточных ДК против исходного уровня снижалась в 1,35 раза, МДА – в 1,25 раза, ГПЛ – в 1,19 раза, однако концентрации указанных метаболитов превышали показатели здоровых лиц в 1,09, 1,1 и в 1,15 раза соответственно (р с 0,05 во всех случаях). Активность каталазы и СОД в фазу ремиссии ДПП на фоне ЦМВ инфекции, по сравнению с исходным их уровнем, снижалась, однако также оставалась достоверно выше показателей здоровых лиц. В то же время, коэффициент К в моноцитах в фазу ремиссии снизился против исходного уровня в 1,17 раза и достоверно от аналогичного показателя здоровых лиц не отличался. Нормализация коэффициента К указывала на существенное превалирование в моноцитах системы АОЗ над ПОЛ.

Выводы

Таким образом, в нейтрофилах и моноцитах периферической крови больных ДПП на фоне ЦМВ инфекции наблюдают повышение активности ключевых ферментов АОЗ – каталазы и СОД, что более выражено в фазе обострения заболевания, чем в фазе ремиссии. Активность процессов ПОЛ в нейтрофилах и моноцитах преобладает над активностью системы АОЗ, сопровождающейся увеличением коэффициента К, особенно в фазу обострения заболевания.

Литература:

1. *Бакулин И. Г., Абациева М. П., Скалинская М. И., и др. Клиническое и медико-социальное значение НАЖБП через призму коморбидности. Терапия. 2019; 6(32): 76–86. [Bakulin IG, Abatsiev MP, Skalinskaya MI, et al. Clinical and medico-social signifi cance of NAFLD through the prism of comorbidity. Therapy.2019;6(32):76–86 (In Russ.)] doi: 10.18565.*

2. Черкашенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С.Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменой болезни и неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 29-36. [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS.Clinical manifestations of the comorbid course of cholelithiasis and non-alcoholic fatty liver disease. Therapeutic Archive. 2020; 92 (8): 29-36. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2020.08.00076

3. Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., и др. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 57–65. [Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, et al.NAFLD: comorbidity and associated diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;1(10):57–65. (In Russ.)] doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65.

4. Брус Т.В., Васильев А. Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Российские биомедицинские исследования.2020; 5(1): 18-25. [Brus TV, Vasiliev AG. Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease. Russian biomedical research.2020; 5(1): 18-25 (In Russ.)]

5. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Арипходжаева Г.З., и др. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации. Вестник экстренной медицины. 2020; 13(6): 95-102. [Akalaev RN, Stopnitsky AA, Aripkhodzhaeva GZ, et al. Toxic liver damage in acute poisoning and endogenous intoxication. Bulletin of Emergency Medicine. 2020; 13(6): 95-102. (In Russ.)]

6. Рыжкова О. В. Дифференциальная диагностика хронических гепатитов: учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Иркутск : ИГМУ, 2020 р.62. [Ryzhkova OV. Differential diagnosis of chronic hepatitis: a textbook by. FGBOU VO IGMU of the Ministry of Health of Russia. Irkutsk: IGMU, 2020 p.62. (In Russ.)]

7. Смирнов А. В., Чуелов С. Б., Брюсова И. Б., и др. Клинические варианты течения цитомегаловирусного гепатита. Детские инфекции. 2008;1:18-22. [Smirnov AV, Chuelov SB, Bryusova I B, et al. Clinical variants of the course of cytomegalovirus hepatitis. Childhood infections. 2008;1:18-22. (In Russ.)]

8. Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. Лечащий врач. 2018; 4:90-95. [Izvekova IYa, Mihaylenko MA, Krasnova EI. Cytomegalovirus infection in the practice of a doctor: a modern algorithm for diagnosis and treatment. Lechaschiy Vrach. 2018; 4:90-95. (In Russ.)]

9. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н. и др. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 29–41. [Lazebnik LB, Radchenko VG, Jadhav S N,et al. Systemic infl ammation and non-alcoholic fatty liver disease. Eksp Klin Gastroenterol. 2019; 165 (5): 29–41. (In Russ.)] doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41

10. Колонова К.Н., Лашманова Е.В. Активация липопероксидации и изменения цитокинового профиля - как проявление синдрома системного воспалительного ответа. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). 2020;10(4):133. [Kononova K.N., Lashmanova E.V. Activation of lipoperoxidation and changes in cytokine profile as a manifestation of systemic inflammatory response syndrome. Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150). 2020;10(4):133. (In Russ.)]

11. Карзакова Л.М., Кудряшов С.В., Луткова Т.С., и др. Основы общей иммунологии. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2020 р. 200 . [Karzakova LM, Kudryashov SB, Lutkova TS, et al. Basic immunological data. Cheboksary: Chuvash Publishing House. un-ta, 2020 p.200. (In Russ.)]

12. Андреев Л.И., Кожемякин Л.А. Методика определения малоновогодиальдегида. Лабораторное дело. 1988;11:41 – 43. [Andreev LI, Kozhemyakin LA. Method of determination of malondialdehyde.Laboratory business. 1988;11:41 – 43. (In Russ.)]

13. Королюк, М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы.Лабораторное дело. 1988;1:16-19. [Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Method for determining catalase activity.Laboratory business. 1988;1:16-19. (In Russ.)]

14. Дзучкоев С.Г., Карсанова З.О., Турина А.Е. Перекисное окисление липидов и антиокислительная защита мембран клеток при сахарном диабете. НИИ медико-биологических проблем ВНЦ РАН и Правительства Алания. 2017;20(36):7-12. [Dzuchkoev SG, Karsanova ZO, Turina AE. Lipid peroxidation and antioxidant protection of cell membranes in diabetes mellitus. Research Institute of Biomedical Problems of the VNC RAS and the Government of Alania. 2017;20(36):7-12. (In Russ.)]

15Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной болезнью печени. Поликлиника. 2015; 4: 9-15. . [Zvenigorodskaya LA, Nilova TV, Petrakov AV. Lipid peroxidation and lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in blood serum in patients with non-alcoholic liver disease. Polyclinic. 2015; 4: 9-15. (In Russ.)]

16. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983;3:33-36. [Gavrilov VB, Mishkorudnaya MI.Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratory business. 1983;3:33-36. (In Russ.)]

Резюме

Перфильева М.Ю. *Состояние процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты в нейтрофилах и моноцитах периферической крови больных диффузными поражениями печени на фоне цитомегаловирусной инфекции.*

Цель: изучить состояние процессов ПОЛ и системы АОЗ в нейтрофилах и моноцитах периферической крови больных диффузными поражениями печени

на фоне ЦМВ инфекции. Материал и методы. Нейтрофилы и моноциты были получены из периферической крови 51 больного ДПП в возрасте от 19 до 55 лет. В клетках определяли: содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активность каталазы, активность супероксиддисмутазы и гидроперекиси липидов. Результаты исследования. У пациентов с диффузными поражениями печени на фоне ЦМВ инфекции в фазу обострения превалировали прооксилительные процессы над антиоксидантними. Вследствие снижения активности ПОЛ в нейтрофилах в фазу ремиссии ДПП имело место снижение активности системы АОЗ. В стадии обострения заболевания в нейтрофилах и моноцитах преобладала активность показателей процессов перекисного окисления липидов над активностью системы антиокислительной защиты, сопровождающейся увеличением коэффициента К, особенно в фазу обострения заболевания. Выводы. В нейтрофилах и моноцитах наблюдают повышение активности окислительных ферментов, что более выражено в фазе обострения заболевания, чем в фазе ремиссии. Активность процессов перекисного окисления липидов в нейтрофилах и моноцитах преобладает над активностью системы антиокислительной защиты.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиокислительная защита, нейтрофилы, моноциты, диффузное поражение печени, цитомегаловирусная инфекция.

Summary

Perfilieva M.Y. *The state of lipid peroxidation processes and the antioxidant protection system in neutrophils and monocytes of peripheral blood of patients with diffuse liver lesions on the background of cytomegalovirus infection.*

Objective: to study the state of the processes of LPO and the AOS system in neutrophils and monocytes of peripheral blood of patients with diffuse liver lesions on the background of CMV infection. Material and methods. Neutrophils and monocytes were obtained from the peripheral blood of 51 DPP patients aged 19 to 55 years. The cells were determined: the content of malonic dialdehyde, diene conjugates, catalase activity, superoxide dismutase activity and lipid hydroperoxide. The results of the study. In patients with diffuse liver lesions on the background of CMV infection, pro-oxidative processes prevailed over antioxidant processes in the acute phase. Due to a decrease in the activity of POL in neutrophils in the phase of remission of DPP, there was a decrease in the activity of the AOS system. At the stage of exacerbation of the disease in neutrophils and monocytes, the activity of indicators of lipid peroxidation processes prevailed over the activity of the antioxidant protection system, accompanied by an increase in the K coefficient, especially in the phase of exacerbation of the disease. Conclusions. In neutrophils and monocytes, an increase in the activity of oxidative enzymes is observed, which is more pronounced in the phase of exacerbation of the disease than in the phase of remission. The activity of lipid peroxidation processes in neutrophils and monocytes prevails over the activity of the antioxidant protection system.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, neutrophils, monocytes, diffuse liver damage, cytomegalovirus infection.

УДК 615.21:616.83-08:616.972

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦЕРЕТОНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОСИФИЛИСОМ

А.Ю. Пустовой, Е.Е. Бянкина
ГУ ЛНР РФ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Введение

Сифилис представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему и требует особого внимания врачей всех специальностей. В середине 90-х гг. прошлого века был отмечен быстрый рост заболеваемости сифилисом, в настоящее время происходит его снижение [18]. Однако частота встречаемости данной патологии в России превышает показатели многих стран и составляет около 60 на 100 тыс. населения [11-13]. Факторами, которые влияют на распространение сифилиса, являются плотность населения, урбанизация, миграционные процессы, социально-экономические условия, состояние системы здравоохранения, внедрение специфических методов диагностики, формирование антибиотикорезистентности возбудителя на фоне свободной продажи антибактериальных препаратов, возможности самолечения [3, 5-7].

В настоящее время нарастает количество случаев поражения нервной системы при сифилисе. Именно поражения нервной системы приводят к жизнеугрожающим состояниям: менинговаскулярный сифилис является одной из ведущих причин инсульта у лиц молодого и среднего возраста. Сифилитический менингоэнцефалит и менингомиелит угрожают жизни и ведут к катастрофическому нарушению дееспособности [19]. Наиболее распространенные психоневрологические расстройства при нейросифилисе, такие как деменция, биполярные психозы, когнитивные нарушения, делирий существенно ухудшают состояние пациентов и могут представлять угрозу для их жизни [20]. Поражение нервной системы может наблюдаться в любом периоде сифилиса и проявляться в различных клинических формах. Развитию нейросифилиса способствуют отсутствие или недостаточное лечение ранних форм сифилиса, травмы (особенно черепно–мозговая), психические заболевания, тяжелые психоэмоциональные

стрессы, длительное умственное переутомление, интоксикации, хронические сопутствующие инфекции и другое [1, 4, 9-10].

Целью данного исследования является изучение клинических проявлений нейросифилиса, обобщение и анализ данных случаев, сопровождающихся неврологическими и психическими нарушениями, изучение современного нейропротекторного препарата церетон в лечении нейросифилиса.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 70 пациентов, проходивших лечение в Луганском республиканском кожно-венерологическом диспансере с нейросифилисом. Возраст пациентов колебался от 29 до 65 лет. Общее состояние больных в 72,8% случаев (51 человек) расценивалось как среднетяжелое, в 27,2% случаев (19 человек) как тяжелое. Разделение по полу: 46 мужчин и 24 женщины. Городских жителей – 44 (62,8%) человек, сельских – 26 (37,2%) пациентов. Поздний нейросифилис – 15 (21,4%) пациентов, ранний нейросифилис – 55 (78,6%) больных. Все переболевшие нейросифилисом состоят на диспансерном учете у психиатра, невролога, венеролога. Неврологические симптомы выступают на первый план в 70–80% случаев и проявляются в виде общемозговых симптомов, когнитивных, глазодвигательных, координаторных, двигательных, чувствительных, вегетативных нарушений [10]. Среди общемозговых симптомов были выявлены следующие: головная боль, головокружение, рвота, бессонница. Среди глазодвигательных нарушений были отмечены нистагм, парез отводящих нервов, угнетение фотореакций, слабость конвергенции. Когнитивные нарушения у данных пациентов проявлялись ухудшением памяти, внимания, сужением интересов, повышение общей возбудимости, снижением интеллекта, неврастенией, невротическими, ипохондрическими и депрессивными нарушениями [2]. Двигательные нарушения проявлялись в виде геми- и парапарезов, асимметрией сухожильных рефлексов, изменением мышечного тонуса. Чувствительные расстройства наиболее часто проявлялись в виде эпизодов «стреляющей» радикулярной боли, парестезий, дистальной полирадикулопатии, нарушениями болевой, тактильной, вибрационной, мышечно-суставной чувствительности [8]. Исследование неврологических нарушений у пациентов проводилось при поступлении в стационар и в динамике на 30-й день после начала лечения. С це-

лью объективизации динамики неврологических симптомов нами были использованы международные шкалы – MMSE, NSS и FIM.

MMSE (Mini-mental state examination) – это шкала для оценки степени когнитивных нарушений. Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому их пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл тем более выражен когнитивный дефицит. В данной шкале учитываются следующее: ориентировка во времени, в месте, восприятие, концентрация внимания и счет, память, речь, выполнение трехэтапной команды, чтение [8].

NSS (Neuropathy symptomatic score) – шкала, которая определяет наличие нейропатических чувствительных нарушений – покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезия с учетом их локализации и времени возникновения в течении дня.

FIM (Functional independence measure) – шкала предназначена для измерения нарушений двигательных и интеллектуальных функций. Данный опросник состоит из 18 пунктов, каждый из которых оценивается специалистом по 7-ми бальной шкале: прием пищи, личная гигиена, принятие душа, одевание выше пояса, одевание ниже пояса, туалет, функции мочевого пузыря и прямой кишки, подъем с кровати, способность пользоваться гигиеническими устройствами, самостоятельная ходьба, самостоятельный подъем по лестнице, восприятие внешней информации, изложение собственных мыслей, социальная интеграция, способность к принятию решений, память [15].

С целью определения эффективности использования препарата церетон в комплексном лечении больных с нейросифилисом, все пациенты были подразделены на 2 группы, рандомизированые по возрасту, полу, степени тяжести основного заболевания. Группу сопоставления составили 34 человека, которые получали базисную общепринятую терапию. В данной группе использовались стандартные лекарственные средства, входящие в формулярный перечень для стационаров. Основную группу составили 36 пациентов, которые в дополнение к базисному лечению получали предложенный современный нейропротекторный российский препарат – церетон [14, 16-17].

Церетон (холин альфосцерат) улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, положительно воздействует

на пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Данный препарат расщепляется в организме на холин и глицерофосфат, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина, действуя на синаптическую нейротрансмиссию, улучшает мозговой кровоток, усиливает метаболические процессы в головном мозге, активирует структуры ретикулярной формации головного мозга. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Церетон применялся по 1000 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе в течение 10 дней, затем перорально по 400 мг 3 раза в сутки сроком до 2 месяцев. Побочных явлений при применении не наблюдалось, отсутствовало негативное влияние на системную гемодинамику. Летальных исходов среди данных пациентов отмечено не было [15].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью метода вариационной статистики и определения достоверности различий по Стьюденту. Статистическую обработку выполняли на компьютере Intel- Pentium Dual Core с пакетом Microsoft Excel [16].

Полученные результаты и их обсуждение

В результате комплексного лечения больных с нейросифилисом с использованием церетона была отмечена позитивная динамика со стороны центральной и периферической нервной системы. Обследование больных, находившимся под нашим наблюдением, в динамике лечения дало возможность установить, что в обеих группах имели место позитивные изменения, которые проявлялись в постепенной ликвидации общемозговых и очаговых неврологических симптомов. При сопоставлении клинических показателей у больных обеих групп в динамике лечения было установлено, что у пациентов основной группы отмечался более выраженный регресс общемозговых, когнитивных, чувствительных и двигательных нарушений. Регресс когнитивных нарушений после лечения церетоном отмечается в виде значительного улучшения памяти, восприятия, концентрации внимания и счета, улучшение речевой функции, чтения, выполнения многоэтапных инструкций, регресса дезориентации. При исследовании чувствительных нарушений в основной группе отмечался более значительный регресс по сравнению с группой сопоставления таких симптомов как парестезии, чувство жжения, онемения, гиперестезии в верхних, нижних конечностях и туловище. При исследовании двигательных и

интеллектуальных функций в контексте уровня функциональной независимости пациента было отмечено следующее. В основной группе по сравнению с группой сопоставления у пациентов отмечено более выраженное улучшение функций приема пищи пациентом, подъема с кровати и самостоятельного подъема по лестнице, соблюдение правил личной гигиены, функции тазовых органов, способности воспринимать информацию и излагать собственные мысли, социальная адаптация и память.

С целью объективного сравнения динамики неврологических симптомов нами был произведен расчет данных показателей по шкалам MMSE, NSS, FIM при поступлении и на 30-й день лечения в основной и группе сопоставления (таблица 1, таблица 2).

Таблица 1

Неврологические нарушения у пациентов с нейросифилисом при поступлении в стационар

Шкалы	Группы больных		P
	Основная (n=36)	Сопоставления (n=34)	
MMSE	13,5±0,2	13,8±0,5	<0,01
NSS	5,2±0,5	5,7±0,8	<0,01
FIM	68,4±1,6	67,1±1,8	<0,05

Примечание: в таблице 1-2 P –статистическая значимость различий между группами больных (основной и сопоставления).

Таблица 2.

Неврологические нарушения у пациентов с нейросифилисом после проведения комплексного лечения.

Шкалы	Группы больных		P
	Основная (n=36)	Сопоставления (n=34)	
MMSE	20,5±0,2	15,1±0,5	<0,01
NSS	3,2±0,6	4,1±0,7	<0,01
FIM	87,4±1,5	74,1±1,7	<0,05

Анализ показателей пациентов по международным шкалам были получены следующие данные. Согласно шкале MMSE при поступлении показатель степени когнитивных нарушений увеличился в основной группе с 13,5±0,2 до 20,5±0,2 баллов после проведенного лечения в 1,51 раза при P<0,01. В группе сопоставления увеличение данного показателя составило 1,09 при P<0,01 (с 13,8±0,5 до 15,1±0,5 баллов). При изучении показателей чувствительных нарушений

по шкале NSS отмечено снижение показателей в основной группе с 5,2±0,5 при поступлении до 3,2±0,6 после лечения в 1,62 раза, и с 5,7±0,8 до 4,1±0,7 в 1,39 раза в группе сопоставления соответственно (P<0,01). При исследовании двигательных и интеллектуальных нарушений по шкале FIM в основной группе показатель увеличился с 68,4±1,6 при поступлении до 87,4±1,5 после проведенного лечения в 1,28 раза (P<0,05). В группе сопоставления отмечено увеличение показателя шкалы FIM в 1,1 раза при P<0,05 (с 67,1 ±1,8 при госпитализации до 74,1±1,7 на 30-й день лечения).

При проведении сравнительного анализа показателей неврологических нарушений после проведения лечения на 30-й день в основной и группе сопоставления получены следующие данные. По шкале MMSE показатель в основной группе был 20,5±0,2 балла, что было выше соответствующего показателя когнитивных расстройств в группе сопоставления в 1,36 раза при P<0,01 (15,1±0,5). Согласно шкале NSS показатель чувствительных нарушений составил 3,2±0,6 балла в основной и 4,1 ±0,7 балла в группе сопоставления. В основной группе данный показатель был ниже в 1,28 раза (P<0,01) . По шкале FIM в основной группе показатель двигательных и интеллектуальных нарушений составил 87,4±1,5 баллов, что было в 1,18 раза выше соответствующего показателя в группе сопоставления (74,1±1,7) при P<0,05.

Выводы

Таким образом, в основной группе у больных с нейросифилисом, которые в дополнение к общепринятому лечению получали препарат церетон отмечен регресс когнитивных нарушений, а именно улучшение памяти, внимания, речи, ориентировки во времени и месте, уменьшения эмоциональной лабильности. Среди нарушений чувствительности отмечен регресс таких симптомов, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, гиперестезии. В контексте исследования двигательных и интеллектуальных функций отмечено улучшение таких функций, как прием пищи, личная гигиена, одевание, туалет, функции тазовых органов, самостоятельная ходьба, восприятие внешней информации, изложение собственных мыслей, социальная интеграция. При использовании международных шкал получены объективные данные более выраженного регресса неврологических нарушений при использовании препарата церетон в комплексном лечении нейросифилиса.

Литература

1. Аковбян В.А. Прохоренков В.И., Соколовский Е.В. (ред.) Инфекции, передаваемые половым путем. М., Медиасфера, 2007. 744 с. [Akovbyan V.A. Prokhorenkov V.I., Sokolovsky E.V. Sexually transmitted infections. M., Mediasfera, 2007.744 p. (in Russ)] ISBN 5-89084-023-1

2. Васильева О.А., Кубрин Е.А. Поздний нейросифилис, как фактор когнитивных нарушений. Фундаментальные исследования. 2012;4 (часть 2): 256-259. [Vasilyeva O.A., Kubrin E.A. Late neurosyphilis as a factor of cognitive impairment. Basic research. 2012;4 (part 2): 256-259. (in Russ)]

3. Елисеев Ю.В., Котов С.В. Спинная сухотка. Клиническая геронтология. 2014;7:32–34. [Eliseev Yu.V., Kotov S.V. Tabes dorsalis. Clinical gerontology. 2014;7:32–34. (in Russ)]

4. Китаева Н.В., Фриго Н.В. Актуальные проблемы сифидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции. Вестник дерматологии и венерологии.2008;5:26-30. [Kitaeva N.V., Frigo N.V. Current problems of syphidology. Modern technologies for diagnosing syphilitic infection. Bulletin of dermatology and venereology.2008;5:26-30. (in Russ)]

5. Скрипкина Ю.К., Мордовцева В.Н. (ред.) Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. Т.1. 650 с. [Skripkina Yu.K., Mordovtseva V.N. (ed.) Skin and venereal diseases: A guide for doctors. M.: Medicine, 1999. T.1. 650 p. (in Russ)] ISBN 5-225-02857-8

6. Куляш Г.Ю. Диагностика нейросифилиса: проблемы трактовки результатов лабораторных исследований. Клиническая дерматология и венерология. 2011;9 (4):6-14. [Kulyash G.Yu. Diagnosis of neurosyphilis: problems of interpretation of laboratory results. Clinical dermatology and venereology. 2011;9(4):6-14. (in Russ)]

7. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса.Вестник дерматологии и венерологии. 2015;2:23-40. [Krasnoselskikh T.V., Sokolovsky E.V. Modern standards for the diagnosis of syphilis. Bulletin of dermatology and venereology. 2015;2:23-40. (in Russ)]

8. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практикующего врача. Москва : МЕДпресс-информ, 2020. 13-е изд. 880 с. [Levin O.S., Shtulman D.R. Neurology: a reference book for a practicing physician. Moscow: MEDpress-inform, 2020. 13th edition. 880 pp. (in Russ)] ISBN 978-5-00030-784-7

9. Лосева О.К. Современные проблемы лечения сифилитической инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2011;10:42-45. [Loseva O.K. Modern problems of treatment of syphilitic infection. Effective pharmacotherapy. 2011;10:42-45. (in Russ)]

10. Мироненко Т.В., Василенко В.Н. Нейросифилис: учебно-методическое пособие для врачей курсантов и врачей-ординаторов неврологов. Луганск:

Пресс-экспресс, 2021. 191 с. [Mironenko T.V., Vasilenko V.N. Neurosyphilis: educational and methodological manual for cadet doctors and neurologist residents. Lugansk: Press Express, 2021. 191 p. (in Russ)]

11. Потекаев Н.Н., Лосева О.К. Проблемы выявления, диагностики и ведения больных нейросифилисом в Москве. Клиническая дерматология и венерология. 2012;2:48-51. [Potekaev N.N., Loseva O.K. Problems of identifying, diagnosing and managing patients with neurosyphilis in Moscow. Clinical dermatology and venereology. 2012;2:48-51. (in Russ)]

12. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля за 2017-2018 годы (статистические материалы). М.,2019. 208 с.

13. Розантовский К.И., Клибс С.К. Сифилис: учебное пособие. Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017. 72 с. [Rozantovsky K.I., Klibs S.K. Syphilis: textbook. Publishing house of North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikova, 2017. 72 p. (in Russ)]

14. Туманова Е.Л., Лосева О.К., Квижинадзе Г.Н., Алексеев В.Г. Сочетанное сифилитическое поражение сердечно-сосудистой и нервной систем. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(2):42-47. [Tumanova EL, Loseva OK, Kvizhinadze GN, Alekseev VG. Combined syphilitic lesion of the cardiovascular and nervous systems. Klinicheskaya Dermatologiya I Venerologiya. 2015;14(2):42-47. (in Russ)] doi.org/10.17116/klinderma201514242-47

15. Яхно Н.Н. (ред.) Болезни нервной системы: руководство для врачей. Т. 1. 2021. 760 с. [Yakhno N.N. (ed.) Diseases of the nervous system: a guide for doctors. T. 1. 2021. 760 p.(in Russ)] ISBN 978-5-00030-812-7.

16. Clement M.E. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014;312 (18):1905-1907.

17. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H; IUST. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. Int J STD AIDS. 2009;20(5):300-9. doi: 10.1258/ijsa.2008.008510.

18. Marra CM. Neurosyphilis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2004;4(6):435-40. doi: 10.1007/s11910-004-0065-x.

19. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: a reemerging infection. Am Fam Physician. 2012;86(5):433-40. PMID: 22963062.

20. Yao Y, Huang E, Xie B, Cheng Y. Neurosyphilis presenting with psychotic symptoms and status epilepticus. Neurol Sci. 2012;33(1):99-102. doi: 10.1007/s10072-011-0563-y.

Резюме

Пустовой А.Ю., Бянкина Е.Е. *Эффективность использования церетона в лечении пациентов с нейросифилисом.*

Целью данного исследования является изучение когнитивных, чувствительных и двигательных нарушений при нейросифилисе, а также вли-

яние предложенного современного нейропротекторного российского препарата церетон на эффективность коррекции неврологических расстройств у данной категории больных. Полученные данные демонстрируют, что в основной группе (дополнительное назначение церетона) отмечена более быстрая ликвидация основных неврологических симптомов заболевания и достижение стойкой клинической ремиссии в сравнении с пациентами группы сопоставления (общепринятое базисное лечение), у которых отмечена позитивная динамика заболевания была зарегистрирована значительно медленнее. Включение церетона в комплексную терапию больных с нейросифилисом приводит к быстрому и стойкому регрессу неврологического дефицита, что было объективно подтверждено путем использования современных международных шкал MMSE, NSS, FIM.

Ключевые слова: нейросифилис, неврологический дефицит, когнитивные нарушения, двигательные и чувствительные расстройства, неврологические шкалы, церетон.

Summary

Pustovoy A.Yu., Byankina E.E. *Efficiency of cereton in treatment of patients with neurosyphilis.*

The goal of this work is investigation of cognitive disorders, sensory and motor impairments at neurosyphilis, and impact of modern, neuroprotective russian drug Cereton on neurological disorders correction at this patient category.

Received data demonstrates that in main group of patients (additional prescription of cereton) there was faster regression of main neurological symptoms and achievement of stable clinical remission in comparison of matching group (conventional basic treatment), that showed much slower dynamics of disease. Inclusion of Cereton in complex therapy of patients with neurosyphilis leads to fast and stable regression of neurological deficit. This fact was objectively confirmed by use of modern international scales MMSE, NSS, FIM.

Key words: neurosyphilis, neurological deficit, cognitive disorders, motor and sensory impairments, neurological scales, Cereton.

УДК 616.36-008.5-089.81-099

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХЕ НЕОПУХОВОЙ ЭТИОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.В. Юренко, Е.Р. Балацкий
ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького

Количество больных с желчнокаменной болезнью с каждым годом непрерывно увеличивается. ЖКБ широко распространена в России, странах Европы и Северной Америки. Частота жёлчнокаменной болезни в России составляет около 15 – 20 % [5, 1]. Европе от 10 до 40% [17], в США – 10 – 25% [15].

С увеличением частоты заболеваемости возросло количество операций на билиарном тракте, которые занимают первое место среди абдоминальных вмешательств [26]. А вместе с тем увеличивается и количество осложнений желчнокаменной болезни. Главными и грозными из которых являются – обтурационная желтуха, холедохолитаз, холангит. Обтурационная желтуха – это комплекс симптомов, морфологических и клинических проявлений, развивающихся при нарушении проходимости желчных протоков и поступления желчи в кишечник, являющаяся одним из наиболее тяжелых острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. По данных некоторых авторов количество больных с осложненными формами желчнокаменной болезни за последние годы увеличилась до 54-65 % [8, 18]. Данная патология наиболее часто встречается у лиц пожилого и старческого возраста, зачастую сочетаясь с тяжелой сопутствующей патологией и поздним обращением в лечебное учреждение.

Актуальность поиска и оптимизации новых путей лечения больных с обтурационной желтухой неопухолевой этиологии также связана с большим количеством осложнений и летальных исходов после традиционных методов лечения. Летальность у этой категории больных может достигать уровня 6,2-13,6% [16]. Положительные достижения в диагностике и лечении этой тяжелой категории больных связаны, в первую очередь, с внедрением в клиническую практику, наряду с традиционными методами комплексного лечения, современных малоинвазивных технологий.

Эти технологии позволили усовершенствовать не только методики лечения, но и тактические подходы. В хирургическом лечении обтурационной желтухи неопухолевой этиологии, претерпевшей значительные перемены за последнее время в связи с широким применением в клиническую практику эндоскопии и миниинвазивных пункционных вмешательств под контролем сонографии, лапароскопии, общепринятой является тактика двухэтапного или одноэтапного миниинвазивного вмешательства. Нередко первым и окончательным этапом лечения обтурационной желтухи неопухолевой этиологии являются эндоскопические методы декомпрессии билиарного тракта, которые позволяют значительно снизить опасность послеоперационной полиорганной недостаточности с преобладанием печеночно-почечной недостаточности, тромбогеморрагических осложнений [3]. Дополнением и альтернативой эндоскопическим методам билиарной декомпрессии являются чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства. Данные методы детоксикации также позволяют улучшить результаты комплексного лечения и сократить сроки пребывания в стационаре [3]. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия показана не только при наличии блока оттоку желчи, а так же при высокой стриктуре гепатикохоледоха [11]. Однако и у данного метода билиарной декомпресии имеются осложнения, наблюдаемые в 2,9-6,4% случаев, такие как крово- и желчеистечение в свободную брюшную полость, гемобилия, субкапсулярные гематомы, повреждение кишечника [15]. Внедрение в клиническую практику современных методов детоксикации, направленных на декомпрессию билиарного тракта, открывают новые возможности в лечебной тактике и подходы в лечении обтурационной желтухи неопухолевой этиологии. Благодаря современным диагностическим методам, сроки выполнение оперативного вмешательства сократились до 3-5 суток, в отличие от общепринятой лечебной тактики, которая заключалась в выполнении оперативного лечения не позднее 10-14 суток [10].

При определении показаний к различным методам предоперационной подготовки, сроков оперативного вмешательства многие авторы ориентируются по классификации степени печеночной недостаточности [4, 14]. Однако, следует отметить, что само понятие печеночной недостаточности ещё не получило окончательного определения, а многообразие функций печени затрудняет выбор критериев оценки её дисфункции [25, 2]. Наличие у пациента пери-

тонита является единственным показанием к ургентному оперативному вмешательству через 2-4 часа с момента госпитализации после проведения инфузионной предоперационной подготовки. [9].

Однако, не смотря на внедрение и применение новых методов и подходов, частота осложнений 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 [21].

Особое место в комплексе детоксикации занимает инфузионная терапия, примение гипохлорида натрия, эфферентные методы детоксикации. Основная цель инфузионной терапии при обтурационной желтухе неопухолевой этиологии заключается в быстром и эффективном восстановлении центральной и периферической гемодинамики, коррекции реологических параметров крови, кислотно-щелочного и электролитного баланса, системы гемостаза, выведении токсических компонентов нарушенного метаболизма [4, 31]. Имеется множество способов коррекции обтурационной желтухи неопухолевого генеза, основанных на комплексной инфузионной терапии [27, 28]. По данным отечественной и зарубежной литературы формулы расчёта объёма инфузионной терапии активно оптимизируются и учитывают не только массу тела, содержание натрия, гемоглобина, мочевины и уровень глюкозы в крови [25, 19, 29, 31], но так же и значения билирубина, которые являются чувствительным маркером при обтурационной желтухе [11]. Комплексная инфузионная терапия заключается в парентеральном введении жидкости в объёме 1,5-2 л\сут (20-40 мл\кг\сут) при сохранении диуреза на уровне 1,5-2 литра в сутки. Широко используется метод форсированного диуреза, являющегося самым простым методом детоксикации у пациентов с обтурационной желтухой неопухолевой этиологии [20, 30]. Следует отметить, что возникающие при проведении инфузионной терапии водно-электролитные расстройства представляют собой одно из основных патологических нарушений гомеостаза при обтурационной желтухе [11, 13].

Высокоэффективными, обеспечивающими непосредственное извлечение из жидких сред организма токсических веществ и патологических метаболитов, достоверно снижающими уровень интокси-

кации при обтурационной желтухе, являются эфферентные методы детоксикации. Гемосорбцию начали применять у больных с обтурационной желтухой и печеночной недостаточностью с целью предоперационной дезинтоксикационной подготовки. Положительный эффект гемосорбции проявляется улучшением общего состояния больных, регрессированием явлений энцефалопатии. Однако, наряду с положительными эффектами, данный сорбционный метод обладает многочисленными отрицательными эффектами, заключающимися в снижении артериального давления, частом возникновении ознобов, гипертермических реакций, геморрагических осложнений, гипопротеинемии. [7].

Более эффективным, менее опасным методом можно считать плазмаферез. Одни из первых процедур плазмафереза в России у больных с обтурационной желтухой и печёночной недостаточностью были проведены еще в 1977 г. Ю.М. Лопухиным с сообщением о положительном результате, заключающемся в эффективном выведении билирубина из крови больного, с улучшением общего состояния пациентов [31]. Лечебное действие плазмафереза объясняется возможностью при его проведении удалять из кровеносного русла токсины, патологические иммунные комплексы, снижая при этом уровень эндогенной интоксикации и улучшая микроциркуляцию.

Нельзя не отметить хорошие результаты при парентеральном применении гипохлорита натрия у пациентов с обтурационной желтухой. При его применении отмечается улучшение тканевого дыхания, снижение лейкоцитоза, уменьшение интоксикационного синдрома, что способствует снижению общего числа послеоперационных осложнений, главным образом гнойно-септических. Также гипохлорит натрия применятся для санации самого билиарного тракта, брюшной полости. Однако, в отличие от внутривенного введения, данный способ применения препарата менее эффективен [23].

Активное широкое применение миниинвазивных методов детоксикации при обтурационной желтухе неопухолевой этиологии позволяет улучшить результаты комплексного лечения и исход заболевания. Вопрос применения и выбора различных малоинвазивных методов является актуальным и требует дальнейшего изучения и оптимизации.

Литература

1. *Aitbayeva A, Zhakiyev B, Mukhamedgaliyeva B, Shotpakova A. Optimization of surgical approach for the treatment of gallstone disease complicated*

by obstructive jaundice. Prz Gastroenterol. 2022;17(4):321-331. doi: 10.5114/pg.2022.118466.

2. Власов А.П., Маркин О.В., Шейранов Н.С. и др. Варианты расстройств в коагуляционно-литической системе при механической желтухе неопухолевого происхождения. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2019;1:171-172. [Vlasov A.P., Markin O.V., Sheiranov N.S. and others. Variants of disorders in the coagulation-lytic system in obstructive jaundice of non-tumor origin. Almanac of the Institute of Surgery named after. A.V. Vishnevsky. 2019;1:171-172. (In Russ.)]

3. Воронова ЕА, 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.)]

4. Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014;(1):5-9. [Gal'perin ÉI, Momunova ON. The classification of obstructive jaundice severity. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2014;(1):5-9. (In Russ.)]

5. Гребенкин Е.Н., Борисова О.А., Фомин Д.К., Ахаладзе Г.Г. К вопросу о функциональном резерве печени. Анналы хирургической гепатологии. 2017;22(1):25-31. [Grebenkin E.N., Borisova O.A., Fomin D.K., Akhaladze G.G. About the liver functional reserve. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery. 2017;22(1):25-31. (In Russ.)] doi.org/10.16931/1995-5464.2017125-31

6. Давлатов С.С. Новый метод детоксикации плазмы путем плазмафереза в лечении холемического эндотоксикоза. Бюллетень Северного Государственного медицинского университета. 2013;1:6-7. [Dovlatov S.S. A new method of plasma detoxification by plasmapheresis in the treatment of cholemic endotoxicosis. Bulletin of the Northern State Medical University. 2013;1:6-7. (In Russ.)]

7. Давлатов С.С. и др. Эффективность миниинвазивных методов хирургического лечения больных с острым деструктивным холециститом. Academy. 2017;7:92-94. [Dovlatov S.S. et al. The effectiveness of minimally invasive methods of surgical treatment of patients with acute destructive cholecystitis. Academy. 2017;7:92-94. (In Russ.)]

8. Давлатов С.С. Дифференцированный подход к лечению больных острым холангитом, осложненным билиарным сепсисом. Вісник наукових досліджень, 2017;1:72-76. [Dovlatov S.S. Differentiated approach to the treatment of patients with acute cholangitis complicated by biliary sepsis. Visnik naukovikh doslizhen. 2017;1:72-76. (In Russ.)]

9. Кондратенко П.Г., Русин В.И. Неотложная хирургия органов брюшной полости (клиническое руководство). Донецк: Издатель Заславский А.Ю.,

2013. 720с. [Kondratenko P.G., V.I. Rusin Emergency surgery of abdominal organs (clinical manual). Donetsk: Publisher Zaslavsky A.Yu., 2013.720 p. (In Russ.)]

10. Кондратенко П.Г. Экстренная хирургия желчных путей. Донецк: Лебедь, 2005. 434 с. [Kondratenko P.G. Emergency surgery of the biliary tract. Donetsk: Swan, 2005. 434 p. (In Russ.)]

11. Костюченко А.Л., Железный О.Г., Шведов А.К. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине. Петрозаводск, 2001. 202 с. [Kostyuchenko A.L., Zhelezny O.G., Shvedov A.K. Enteral artificial nutrition in clinical medicine. Petrozavodsk, 2001. 202 p. (In Russ.)]

12. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Мусселиус С. Г. Детоксикационная терапия.СПб., 2000. 236 с. [Luzhnikov E. A., Goldfarb Y. S., Musselius S. G. Detoxification therapy. St. Petersburg, 2000. 236 p. (In Russ.)]

13. Малышев В. Д. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь. М., 2000. 464 с. [Malyshev V. D. Intensive care. Resuscitation. First aid. M., 2000. 464 p. (In Russ.)]

14. Мамошин А.В., Альянов А.Л., Барсуков А.В. и др. Возможности интервенционных технологий при механической желтухе доброкачественного генеза. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2019;1:353-354. [Mamoshin A.V., Alyanov A.L., Barsukov A.V. et al. Possibilities of interventional technologies in mechanical jaundice of benign genesis. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. 2019;1:353-354. (In Russ.)]

15. Мерзликин Н.В., Подгорнов В.Ф., Семичев Е.В., Бушланов П.С. и др. Методы лечения холедохолитиаза. Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(4):99-109. [Merzlikin N.V., Podgornov V.F., Semichev E.V., Bushlanov P.S. et al. Methods of treatment of choledocholithiasis. Bulletin of Siberian Medicine. 2015;14(4):99-109. (In Russ.)]

16. Натальский А.А. и др. Современные аспекты распространенности синдрома механической желтухи хирургии. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2014;9(3):55–60. [Natalsky A.A. et al. Modern aspects of the prevalence of the syndrome of mechanical jaundice surgery. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. 2014;9(3):55-60. (In Russ.)]

17. Павелец К.В., Гацко Д.В., Русанов Д.С. Современный подход к лечению холедохолитиаза. Медицина: теория и практика. 2018;3(3):27-33. [Pavelets K.V., Gatsko D.V., Rusanov D.S. Modern approach to the treatment of choledocholithiasis. Medicine: theory and practice. 2018;3(3):27-33. (In Russ.)]

18. Подолужный В.И. Осложнения желчнокаменной болезни, сепсисом. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017;1:103-114. [Podluzhny V.I. Complications of cholelithiasis, sepsis. Fundamental and clinical medicine. 2017;1:103-114. (In Russ.)]

19. *Пугаев А. В., Ачкасов Е. Е. Оценка состояния питания и определение потребности в нутритивной поддержке. М., 2007. 86 с. [Pugaev A.V., Achkasov E. E. Assessment of the state of nutrition and determination of the need for nutritional support. M., 2007. 86 p. (In Russ.)]*

20. *Сингаевский А. Б. и др. Инфузионная терапия при тяжелой сочетанной травме. Скорая мед. помощь. 2002;3:23–26. [Singaevsky A. B. et al. Infusion therapy in severe combined trauma. Ambulance. 2002;3:23–26. (In Russ.)]*

21. *Соколов С.В., Соколов В.П., Баязитова Г.Р., Салимгареев И.З., Логинов М.О., Мушарапов Д.Р., Чингизова Г.Н., Бахтиярова Ю.Р., Нартайлаков М.А. Эндобилиарная хирургия в комплексном лечении механической желтухи. Медицинский вестник Башкортостана. 2018;13(3):22-27. [Sokolov S.V., Sokolov V.P., Bayazitova G.R., Salimgareev I.Z., Loginov M.O., Musharapov D.R., Chingizova G.N., Bakhtiyarova Yu.R., Nartaylakov M.A. Endobiliary surgery in complex treatment of mechanical jaundice. Bashkortostan Medical Journal. 2018;13(3):22-27. (In Russ.)]*

22. *Хаджибаев Ф.А., Алиджанов Ф.Б., Хашимов М.А. и др. Миниинвазивные вмешательства при механической желтухе, обусловленной холецистобилиарным свищом. Вестник экстренной медицины. 2019;1:18-21. [Khadzhibaev F.A., Alidzhanov F.B., Khashimov M.A. et all. Minimally invasive interventions for obstructive jaundice caused by cholecystobiliary fistula. Bulletin of Emergency Medicine. 2019;1:18-21. (In Russ.)]*

23. *Шойхет Я.Н. и др. Внутривенное и эндобилиарное введение раствора натрия гипохлорита в лечении острого гнойного холангита. Вятский медицинский вестник. 2006; 2:112-113. [Shoikhet Ya.N. et al. Intravenous and endobiliary administration of sodium hypochlorite solution in the treatment of acute purulent cholangitis. Vyatka Medical Bulletin. 2006; 2:112-113. (In Russ.)]*

24. *Шахназарян Н.Г., Айдемиров А.Н., Вафин А.З., Шахназарян А.М. Способ детоксикации больных механической желтухой различного генеза. Медицинский вестник Серверного Кавказа 2014;9(1):9-12. [Shakhnazaryan N.G., Aydemirov A.N., Vafin A.Z., Shakhnazaryan A.M. A method of detoxification of patients with obstructive jaundice of various origins. Medical Bulletin of the Server Caucasus 2014;9(1):9-12. (In Russ.)] dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09002*

25. *Яковлев А.Ю., Семенов В.Б., Зайцев Р.М. и др. Инфузионная терапия больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010;(12):82-86. [Iakovlev AIu, Semenov VB, Zaĭtsev RM et al. Infusion therapy in patients with cholelithiasis complicated by obstructive jaundice. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2010;(12):82-86. (In Russ.)]*

26. *Bencini L, Tommasi C, Manetti R, Farsi M. Modern approach to cholecysto-choledocholithiasis. World J Gastrointest Endosc. 2014;6(2):32-40. doi: 10.4253/wjge.v6.i2.32.*

27. *Freedman JJ, Blajchman MA, McCombie N. Canadian Red Cross Society symposium on leukodepletion: report of proceedings. Transfus Med Rev. 1994 Jan;8(1):1-14. doi: 10.1016/s0887-7963(94)70093-6.*

28. *Kasimov S. et al. HHaemosorption In Complex Management Of Hepatargia. The International Journal of Artificial Organs. 2013;36(8):548.*

29. *Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. Anesth Analg. 2001 Aug;93(2):405-9 , 3rd contents page. doi: 10.1097/00000539-200108000-00034*

30. *McIlroy DR, Kharasch ED. Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia. Anesth Analg. 2003;96(6):1572-1577. doi: 10.1213/01.ANE.0000061460.59320.B0.*

31. *Saydullayev Z.Y. et al. Evaluating the effectiveness of minimally invasive surgical treatment of patients with acute destructive cholecystitis. The First European Conference on Biology and Medical Sciences. 2014:101-107.*

Резюме

Юренко М.В., Балацкий Е.Р. *Малоинвазивные методы детоксикации при обтурационной желтухе неопухолевой этиологии (обзор литературы).*

Количество больных с желчнокаменной болезнью с каждым годом непрерывно увеличивается. А вместе с тем увеличивается и количество осложнений желчнокаменной болезни. Актуальность поиска и оптимизации новых путей лечения больных с обтурационной желтухой неопухолевой этиологии также связана с большим количеством осложнений и летальных исходов после традиционных методов лечения. Положительные достижения в диагностике и лечении этой тяжелой категории больных связаны с внедрением в клиническую практику современных малоинвазивных технологий. В статье представлен обзор литературы, посвящённый вопросам лечения больных с обтурационной желтухой неопухолевой этиологии с использованием малоинвазивных методов лечения.

Ключевые слова: обтурационная желтуха, желчнокаменная болезнь, эфферентные методы детоксикации, плазмаферез.

Summary

Yurenko M.V., Balatsky E.R. *Minimally invasive detoxification methods for obstructive jaundice of non-tumor etiology (literature review).*

The number of patients with cholelithiasis is continuously increasing every year. And at the same time, the number of complications of gallstone disease is also increasing. The urgency of finding and optimizing new ways of treating patients with obstructive jaundice of non-tumor etiology is also associated with a large number of complications and deaths after traditional methods of treatment. Positive achievements in the diagnosis and treatment of this severe category of patients are associated with the introduction of modern minimally invasive technologies into clinical practice. The article presents a review of the literature on the treatment of patients with obstructive jaundice of non-tumor etiology using minimally invasive methods of treatment.

Key words: obstructive jaundice, gallstone disease, efferent detoxification methods, plasmapheresis.

«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов. - Луганск, 2022. - Выпуск 6 (174). - 226 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, 291045

Сайт издания: http:// ecoproblemlug.ucoz.ua/

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая

Контактный телефон: 072-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

доктор мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: siderman1978@mail.ru

Подписано к печати 28.12.2022 г.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Book Antiqua.
Печать ***RISO.*** Условн. печатн. листов 17,6.
Тираж 100 экз. Заказ 117
Цена договорная.