

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

научно-практический журнал

УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА

scientific practical journal

UNIVERSITY CLINIC

№ 4 (49), 2023

Главный редактор

Игнатенко Г.А.

Зам. главного редактора

Колесников А.Н.

Ответственный секретарь

Смирнов Н.Л.

Редакционная коллегия

Багрий А.Э. (Донецк)

Балацкий Е.Р. (Донецк)

Дубовая А.В. (Донецк)

Игнатенко Т.С. (Донецк)

Клемин В.А. (Донецк)

Луцкий И.С. (Донецк)

Майлян Э.А. (Донецк)

Налетов С.В. (Донецк)

Оприщенко А.А. (Донецк)

Редакционный совет

Балькова Л.А. (Саранск)

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)

Вакуленко И.П. (Донецк)

Городник Г.А. (Донецк)

Григоренко А.П. (Белгород)

Крутиков Е.С. (Симферополь)

Кулемзина Т.В. (Донецк)

Лазаренко В.А. (Курск)

Максюков С.Ю. (Ростов-на-Дону)

Мамаева Е.В. (Казань)

Мухин И.В. (Донецк)

Обедин А.Н. (Ставрополь)

Прилуцкий А.С. (Донецк)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ)

Тотиков В.З. (Владикавказ)

Усов В.Ю. (Томск)

Хараева З.Ф. (Нальчик)

Харченко В.В. (Курск)

Хмелевская И.Г. (Курск)

Шемонаев В.И. (Волгоград)

Шульгинова А.А. (Курск)

ISSN 1819-0464

Университетская Клиника
научно-практический журнал

University Clinic
scientific practical journal

№ 4 (49), 2023

Учредитель журнала

ФГБОУ ВО «Донецкий
государственный медицинский
университет имени М. Горького»

**Свидетельство о регистрации
средства массовой информации**
ПИ № ФС77-85473 от 17.07.2023 г.

Издатель журнала

ФГБОУ ВО «Донецкий
государственный медицинский
университет имени М. Горького»

Адрес редакции и издателя

283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Журнал зарегистрирован и индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus International (ICI)

Рекомендовано к изданию
Ученым советом
ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ

Подписано в печать 21.12.2023

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.С. Зубрицкий, В.Р. Миминошвили СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СУТОЧНОГО КАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКО- ВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ ДВУХ РЕЖИМОВ МЕТАБОЛИТО- ТРОПНОЙ ТЕРАПИИ.....	5	А.И. Фабер, А.Д. Есаулов, С.Е. Золотухин, Л.П. Линчевская, Т.И. Марченко ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО- НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ГНОЙНО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	37
А.А. Власова, В.И. Лузин ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОМОРФОМЕТРИИ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЁНКИ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ КОФЕИНА И КОРРЕКЦИИ МЕКСИДОЛОМ.....	11	И.В. Бабенко-Сорокопуд, И.В. Зубенко, И.В. Терещенко ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЮНЫХ ПАЦИЕНТОК ГРУППЫ РИСКА С РАССТРОЙСТВОМ МЕНСТРУАЦИИ.....	43
А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко ВЛИЯНИЕ ЭРБИСОЛА НА ЧАСТОТУ ГНОЙНО-ВОСПАЛИ- ТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРЕЛОМОВ ЧЕЛЮСТИ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕЛЮСТНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	16	В.А. Гридасов СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМАМИ RS1143627 ГЕНА IL-1β И РАЗВИТИЕМ ИЕРСИНИОЗНОГО АРТРИТА.....	47
А.И. Кулиш, Э.Ф. Баринов, О.А. Бешуля, Е.С. Поважная, А.А. Земелько, И.О. Верещагин ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ УЛЬТРАЗВУКО- ВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕЛЕЗЕНКИ С УЧЕТОМ КОНСТИТУЦИО- НАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ДОНЕЦКОГО РЕГИОНА.....	21	Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.В. Ващенко, С.А. Реброва, Е.А. Пылаева ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ.....	52
В.Н. Морозов ОСОБЕННОСТИ УЛЬТИМОБРАНХИАЛЬНЫХ ТЕЛЕЦ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС.....	27	Э.А. Майлян, Ю.А. Подольская, А.С. Прилуцкий, О.А. Трунова, А.Э. Багрий МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ АЛЛЕРГИИ И ОСТЕОПО- РОЗА.....	59
М. Альнасер, И.В. Сычев, О.И. Шепелева, Л.Н. Гончарова АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ КРАТКОСРОЧ- НЫХ СТРАТИФИКАЦИОННЫХ ШКАЛ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И ПРОВЕДЕНИЕМ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....	31	О.Н. Домашенко, Л.В. Скрипка, Д.Ю. Хоменко, В.В. Капран, Л.С. Акимова ТУЛЯРЕМИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ДОНБАССА.....	67

УДК 616.12-009.3:616.379-008.61

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

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СУТОЧНОГО КАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ ДВУХ РЕЖИМОВ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Пациенты сахарным диабетом II типа (СД II типа) относятся к категории очень высокого кардиоваскулярного риска [1]. Появление желудочковых нарушений ритма при диабете, тем более, высоких градаций, определяет чрезвычайно высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [2]. По некоторым оценкам, риск ВСС при диабете в 2-3 раза превышает общую популяцию [3-5].

Метаболитотропные средства представляют собой разнородный класс лекарственных средств, представители которого продолжительный период используются в кардиологии [6]. Отсутствие результатов широко масштабных контролируемых исследований для большинства из них, не позволяет сделать однозначный вывод об их целесообразности, эффективности и безопасности в кардиологической и кардиодиабетической практике. Применение метаболитотропных средств при нарушениях сердечного ритма при диабете базируется на их кардиометаболическом и противоишемическом эффектах [7].

Суточное кардиомониторирование представляет собой простое, но диагностически емкое исследование, позволяющее выявить при диабете комплекс электрофизиологических, ишемических и аритмических нарушений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ изменений параметров суточного кардиомониторирования под влиянием двух режимов метаболитотропной терапии у больных желудочковыми аритмиями на фоне СД II типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 129 пациентов желудочковыми нарушениями ритма и СД II типа. Критериями включения явились: пациенты с СД II типа средней тяжести в стадии компенсации либо субкомпенсации на фоне оральной глюкозоснижающей терапии, присутствие же-

лудочковых аритмий III-V классов по B.Lown и M.Wolf (1971). В исследование не включали больных с желудочковыми аритмиями I и II классов по B.Lown и M.Wolf, пациентов с изолированными суправентрикулярными нарушениями ритма, перенесших инфаркт миокарда, имеющих хроническую сердечную недостаточность, диабетическое поражение почек и почечную недостаточность.

Методом случайной выборки участники проекта были распределены в три группы наблюдения. В 1-ю группу включено 42 пациента (27 мужчин и 17 женщин) в возрасте $54,2 \pm 1,5$ года. Средний возраст появления/выявления диабета составил $48,0 \pm 1,2$ лет. В группу 2 вошли 43 пациента (26 мужчин и 17 женщин) в возрасте $53,0 \pm 1,4$ года. Возраст диагностики диабетического синдрома у них составил $48,1 \pm 1,7$ лет. В 3-ю группу включено 44 пациента (25 мужчин и 19 женщин) в возрасте $53,5 \pm 1,8$ лет. Дебютный возраст равнялся $48,6 \pm 1,0$ лет. В группу контроля включено 29 здоровых людей без нарушений сердечного ритма с физиологическими параметрами углеводного обмена (16 мужчин и 13 женщин) в возрасте $53,8 \pm 0,6$ года.

Три группы больных были сопоставимыми по возрасту (1-я и 2-я - $t=0,6$, $p=0,43$; 1-я и 3-я - $t=1,5$, $p=0,81$; 2-я и 3-я - $t=1,0$, $p=0,36$ соответственно), полу (1-я и 2-я - $\chi^2=0,4$, $p=0,37$; 1-я и 3-я - $\chi^2=1,3$, $p=0,23$; 2-я и 3-я - $\chi^2=0,5$, $p=0,41$ соответственно), длительности диабетического синдрома (1-я и 2-я - $t=1,8$, $p=0,11$; 1-я и 3-я - $t=0,8$, $p=0,36$; 2-я и 3-я - $t=0,2$, $p=0,70$ соответственно), градациям желудочковых нарушений ритма (1-я и 2-я - $t=1,4$, $p=0,16$; 1-я и 3-я - $t=0,2$, $p=0,59$; 2-я и 3-я - $t=1,6$, $p=0,18$ соответственно).

Пациенты 1-ой группы получали амиодарон и бета-адреноблокатор. Доза, способ введе-

ния и кратность терапии амиодароном зависела от клинической ситуации, его предшествующей эффективности и безопасности, величины интервала QT, присутствия ограничений либо противопоказаний к дальнейшему продолжению такой терапии.

Представители 2-ой группы получали такую же терапию, но с мельдонием по 500-1000 мг 1-2 раза в виде трехмесячного курса с повторением такого же курса через 6 месяцев. Суммарно в течение 12 месяцев наблюдения пациенты получали по 2 3-х месячных курса мельдония.

Пациенты группы 3 получали лечение бета-адреноблокатором, амиодароном и триметазидином по 35 мг 2 раза в день в виде трехмесячного курса с повторением метаболитотропного лечения через 6 месяцев. Суммарно пациенты этой группы получали 2 3-х месячных курса триметазидином в течение 12-ти месячного периода наблюдения.

Все больные с кардиопротективной целью получали блокатор рецепторов ангиотензиновых рецепторов либо ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента, антиагрегант, статин либо при выраженной триглицеридемии – производный фиброевой кислоты. При артериальной гипертензии дополнительно назначали блокатор кальциевых каналов.

На этапе 1 проводили отбор пациентов и рандомизацию их группы наблюдения, выполняли исходное мониторирование ЭКГ, начинали лечение (подбор дозы и кратности приема, оценка и коррекция нежелательных эффектов). Через 6 месяцев от начала лечения на этапе 2 кардиомониторирование повторяли. Между этапом 1 и 2 контролировали безопасность антиаритмической терапии, корректировали режимы и дозы лекарственных средств. Через 12 месяцев от начала исследования (этап 3) выполняли третье мониторирование ЭКГ и анализировали отсроченные результаты лечения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи программы Statistica 6,0 («Statsoft», США). В тесте Шапиро-Уилка проводили определение вида распределения (нормального либо отличного от нормального). В виду того, что тип распределения оказался нормальным, сравнение цифровых показателей между группами больных, а также между этапами исследования проводили при помощи t критерия Стьюдента для зависимых либо не зависимых статистических выборок. Качественные различия показателей оценивали по величине критерия хи квадрат (χ^2). Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (p) был принят за $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя суточная частота сердечных сокращений (ЧСС) при исходном обследовании в группах больных равнялась $99,1 \pm 1,13$, $99,3 \pm 1,24$ и $99,6 \pm 1,90$ ударов в минуту соответственно. Статистически достоверных различий между группами больных по величине ЧСС не установлено ($p > 0,05$). В контрольной группе величина средней суточной ЧСС равнялась $74,1 \pm 2,0$ в минуту, что соответствует нормокардии. Величина ЧСС во всех группах больных статистически достоверно превосходила группу здоровых ($p < 0,05$), что свидетельствует о присутствии у пациентов тахикардального синдрома. Динамика величины данного показателя в процессе лечения в группе 1 на этапах 2 и 3 характеризовалась отсутствием редукции ЧСС с $99,1 \pm 1,13$ до $89,3 \pm 1,17$ ($p > 0,05$). Напротив, в этой группе на этапе 3 по сравнению с этапом 1 и 2 ЧСС достоверно снизилась до $85,2 \pm 1,29$ ($p < 0,05$). В группе 2 величина средней ЧСС снизилась более интенсивно, чем в группе 1 с $99,3 \pm 1,24$ на этапе 1 до $88,1 \pm 1,21$ на этапе 2 ($p < 0,05$) и $76,0 \pm 1,56$ ($p < 0,05$) на этапе 3. В группе 3 величина ЧСС при динамическом наблюдении снизилась с исходной $99,6 \pm 1,90$, до $81,8 \pm 1,11$ ($p < 0,05$) на этапе 2 и до $64,7 \pm 1,09$ на этапе 3 соответственно ($p < 0,05$). Стандартная терапия в группе 1 приводила к плавному, но все же не целевому понижению ЧСС на финальном этапе исследования. Такое ритмозамедление обусловлено урежающими эффектами базовой антиаритмической терапии амиодароном и бета-адреноблокатором. По результатам исследования в группах больных на этапе 3 отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ЧСС в такой последовательности группа 1 > группа 2 > группа 3. Более интенсивное урежение частоты ритма отмечено в группе 3, умеренное - в группе 2 и наименьшее - в группе 1.

Оптимизировать коронарный кровоток и снизить либо устранить ишемические миокардиальные явления возможно не только посредством снижения ЧСС и увеличение продолжительности диастолы, но и за счет самостоятельного противоишемического кардиопротективного эффекта при использовании метаболитотропных средств [8]. Присутствие самостоятельного антиишемического и антигипоксического эффектов у метаболитотропной группы препаратов позволяет не только оптимизировать миокардиальную циркуляцию, но и улучшить кровоснабжение синусового узла и проводящей системы сердца. Уменьшение ишемических зон в миокарде позволяет снизить частоту зависимых от ишемии нарушений ритма и уменьшить элек-

трическую неоднородность миокарда как одного из аритмогенных субстратов при диабете.

Среднее суточное количество болевых (чувствительных) случаев депрессии сегмента ST при исходном монитореировании ЭКГ на этапе 1 в группах наблюдения равнялось $1,5 \pm 0,04$, $1,4 \pm 0,07$ и $1,4 \pm 0,06$ соответственно. Межгрупповые различия при исходном монитореировании были статистически не достоверными ($p > 0,05$). В процессе динамики лечения оказалось, что в группе 1 количество болевых эпизодов снизилось с исходной $1,5 \pm 0,04$ до $1,0 \pm 0,05$ на этапе 2 ($p < 0,05$) и до $1,0 \pm 0,02$ на этапе 3 ($p < 0,05$). В группе 2 динамика болевой депрессии сегмента ST равнялась $1,4 \pm 0,06$ исходно, $1,0 \pm 0,03$ на этапе 2 ($p < 0,05$) и 0 на этапе 3 соответственно. В группе 3 на этапе 3 болевые прекардиальные либо загрудинные эпизоды депрессии сегмента ST не зарегистрированы.

Суточное количество безболевых (бессимптомных, нечувствительных) случаев депрессии сегмента ST при исходном кардиомонитореировании на этапе 1 в группах наблюдения равнялось $12,4 \pm 0,08$, $12,7 \pm 0,15$ и $12,5 \pm 0,13$ соответственно. Различия между группами были статистически не достоверными ($p > 0,05$). В группе 2 на этапах 2 и 3, количество безболевых ишемических проявлений по сравнению с исходными составило $10,0 \pm 0,15$ ($p < 0,05$) и $8,0 \pm 0,45$ ($p < 0,05$) соответственно. В группе 3 количество бессимптомных эпизодов депрессии ST на этапах 2 и 3 составило $8,1 \pm 0,10$ ($p < 0,05$) и $4,4 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) соответственно.

Продолжительность одного безболевого (бессимптомного) эпизода депрессии сегмента ST в группах наблюдения при монитореировании на этапе 1 равнялась $2,13 \pm 0,06$, $2,15 \pm 0,07$ и $2,15 \pm 0,06$ минуты соответственно. Различия между группами были статистически не достоверными ($p > 0,05$). В группе 1 на этапах 2 и 3 величина исследуемого показателя равнялась $2,10 \pm 0,04$ и $2,06 \pm 0,09$ минуты соответственно ($p > 0,05$). В группе 2 на тапах 1 и 2 частота исследуемого показателя равнялась $2,07 \pm 0,05$ ($p > 0,05$) и $2,03 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) соответственно. В группе 3 длительность одного ишемического эпизода на этапе 2 и 3 равнялась $2,03 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) и $1,45 \pm 0,03$ минуты ($p < 0,05$).

Суммарная продолжительность зарегистрированных безболевых случаев депрессии сегмента ST за сутки исходно была статистически одинаковой ($p > 0,05$) во всех группах и составила $24,4 \pm 1,20$, $24,0 \pm 1,98$ и $24,5 \pm 1,57$ минуты соответственно. В группе 1 при исследовании в динамике на этапах 2 и 3 суммарная продолжительность депрессии ST составила $20,0 \pm 1,40$ ($p < 0,05$) и $16,0 \pm 2,42$ минут соответственно ($p < 0,05$). Ста-

тистически значимые различия ($p < 0,05$) были установлены между этапами 1 и 2, 2 и 3 и 1 и 3 соответственно. В группе 2 суммарная продолжительность безболевых эпизодов депрессии сегмента ST на этапах 2 и 3 равнялась $18,2 \pm 2,33$ и $15,8 \pm 2,10$ минут соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимые различия ($p < 0,05$) в этой группе были установлены также, как и в предыдущей группе между этапами 1 и 2, 2 и 3 и 1 и 3 соответственно. В группе 3 на этапах 2 и 3 длительность данного ишемического ЭКГ феномена равнялась $16,0 \pm 2,20$ и $9,6 \pm 2,49$ минут соответственно ($p < 0,05$). Также были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между этапом 1 и 2, 2 и 3 и 1 и 3 соответственно.

Глубина безболевой депрессии сегмента ST в группах наблюдения исходно равнялась $2,5 \pm 0,01$, $2,4 \pm 0,05$ и $2,5 \pm 0,07$ мм соответственно. Значимые различия между группами по величине депрессии ST не установлены ($p > 0,05$). В группе 1 на этапах 2 и 3 отмечена следующая динамика депрессии сегмента ST – $2,1 \pm 0,02$ и $1,8 \pm 0,04$ мм соответственно ($p < 0,05$). Различия между этапами 1 и 2, 1 и 3 были статистически значимыми ($p < 0,05$). Статистических различий между этапами 2 и 3 не выявлено ($p > 0,05$). В группе 2 на этапах 2 и 3 величина данного показателя составила $2,0 \pm 0,06$ и $1,6 \pm 0,05$ мм соответственно ($p < 0,05$). В группе 3 глубина безболевой депрессии сегмента ST равнялась $1,7 \pm 0,03$ и $1,2 \pm 0,04$ мм соответственно ($p < 0,05$).

Глубина безболевого негативного зубца T на этапе 1 в группах больных равнялась $2,1 \pm 0,04$, $2,0 \pm 0,03$ и $2,0 \pm 0,07$ мм. Различия между группами были статистически не достоверными ($p > 0,05$). В группе 1 на этапах 2 и 3 величина этого признака равнялась $1,5 \pm 0,05$ и $1,0 \pm 0,02$ мм соответственно ($p < 0,05$). В группе 2 глубина отрицательного зубца T составила $1,1 \pm 0,04$ и $0,8 \pm 0,06$ мм ($p < 0,05$), а в группе 3 – $1,0 \pm 0,04$ и $0,5 \pm 0,08$ мм соответственно ($p < 0,05$). При сравнении выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между этапом 1 и 2, 2 и 3 и 1 и 3 соответственно.

Основными патогенетическими механизмами специфического диабетического поражения миокарда являются гиперпродукция инсулина, глюкозотоксичность, избыток жирных кислот, резистентность (нечувствительность) тканей к инсулину, симпатическая гиперактивность, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которые в совокупности при продолжительном воздействии на сердце приводят к формированию кардиальной автономной (чувствительной) невропатии [9].

В основе кардиальной автономной невропатии лежит понижение активности натрий-

калевой АТФазы, тиоловая гиперактивация и нарушения жирнокислотного обмена, как следствие продолжительной дисгликемии [10]. Накопление фруктозы и сорбитола негативно воздействует на нервную возбудимость и проводимость. На начальном этапе невропатии это проявляется в виде отека, нарушения эндоневрального микроциркуляторного кровотока и ишемии миелиновой оболочки. На более позднем этапе болезни снижается количество аксональных глиальных клеток, возникают признаки неврональной демиелинизации и частичной либо тотальной дегенерации чувствительных волокон [11].

Значимым компонентом поражения сердца при СД 2-го типа и возникновении аритмического синдрома, наряду с гипертрофией левого желудочка, усилением жесткости и фиброзированием сердечной мышцы, диастолической дисфункцией, тканевой и электрической неоднородностью, является энергетические нарушения в кардиомиоцитах, индуцированные не только коронарными атероматозными изменениями, но и специфическими диабетическими процессами, суммарно приводящими к миокардиальной ишемии, гибернации и некрозу [12].

У больных с длительным диабетическим анамнезом нередко развивается устойчивая синусовая тахикардия, не изменяющаяся в зависимости от положения тела и плохо корригируемая при использовании бета-адреноблокаторов. Такая особенность пульсового режима при диабете является отображением возникновения кардиальной автономной невропатии. Тахикардальный синдром является отображением вовлечения в патологический процесс не только синусового узла, но и показателем формирования необратимых демиелинизирующих процессов нервных (чаще и раньше парасимпатических) ганглиев сердца [1]. Постепенная утрата вагус-

ного влияния на сердечный ритм приводит к относительному доминированию симпатического тонуса и, следовательно, к увеличению ЧСС. При продолжительном диабетическом анамнезе с течением времени демиелинизация подвергается и симпатические ганглии. Возникает феномен «денервации сердца».

Антиангинальный, но и противоишемический эффекты триметазида хорошо изучены и обобщены в процессе проведения комплекса широкомасштабных контролируемых исследований. Его противоишемический эффект развивается медленно в течение 2-3-х месяцев, что предполагает довольно продолжительный период лечения. Под его влиянием активируется пируватное окисление и синтез АТФ, усиливается торможение процесса лактата накопления [13, 14].

Выводы

1. У больных СД II типа с желудочковыми нарушениями сердечного ритма имеет место тахикардальный синдром, а также болевые и безболевые признаки ишемии миокарда.

2. Ишемия является одним из значимых факторов аритмического синдрома при диабете.

3. Кардиопротективная терапия с длительным использованием метаболитотропных средств является патогенетически обоснованным направлением комплексного лечения, направленного на снижение риска жизнеопасных нарушений ритма и кардиоваскулярных событий.

4. Предпочтение при проведении комплексного лечения у больных СД II типа с желудочковым аритмическим синдромом следует отдавать триметазиду, поскольку он продемонстрировал более выраженный противоишемический эффект, превышающий по скорости аналогичный у мельдония.

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

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СУТОЧНОГО КАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ ДВУХ РЕЖИМОВ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Цель исследования: провести сравнительный анализ изменений параметров суточного кардиомониторирования под влиянием двух режимов метаболитотропной терапии у больных желудочковыми аритмиями на фоне сахарного диабета II типа (СД II типа).

В исследование вошли 129 пациентов желудочковыми нарушениями ритма и СД II типа. Методом случайной выборки участники проекта были распределены в три группы наблюдения. Пациенты 1-ой

группы получали бета-адреноблокатор и амиодарон. Представители 2-ой группы получали такую же терапию, однако в качестве дополнительного компонента использовался мельдоний. Пациенты группы 3 получали лечение бета-адреноблокатором, амиодароном и триметазидином. Кардиомониторирование проводилось при исходном исследовании, через 6 месяцев и через год.

Статистическая обработка фактических результа-

тов исследования выполнена при помощи статистического пакета программ Statistica 6,0.

У больных СД II типа с желудочковыми нарушениями сердечного ритма имел место тахикардальный синдром, а также клинически значимые и безболевые признаки ишемии миокарда. Ишемия является одним из значимых факторов аритмического синдрома при диабете. Кардиопротективная терапия с длительным использованием метаболитотропных средств является патогенетически обоснованным направлением комплексного лечения, направленного

на уменьшение риска жизнеопасных нарушений ритма и кардиоваскулярных событий. Предпочтение при проведении комплексного лечения у больных СД II типа с желудочковым аритмическим синдромом следует отдавать триметазидину, поскольку он продемонстрировал более выраженный противоишемический эффект, превышающий по скорости аналогичный у мелдония.

Ключевые слова: суточное кардиомониторирование, желудочковые нарушения ритма, сахарный диабет II типа, метаболитотропная терапия.

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, K.S. Zubritsky, V.R. Miminoshvili

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF 24-hour CARDIO MONITORING IN PATIENTS WITH VENTRICULAR RHYTHM DISORDERS AND TYPE II DIABETES UNDER THE INFLUENCE OF TWO MODES OF METABOLITOTROPIC THERAPY

The aim of the study: to conduct a comparative analysis of changes in 24-hour cardiac monitoring parameters under the influence of two modes of metabolitotropic therapy in patients with ventricular arrhythmias against the background of type II diabetes mellitus (type II diabetes mellitus).

The study included 129 patients with ventricular arrhythmias and type II diabetes. Using a random sampling method, project participants were distributed into three observation groups. Patients of group 1 received a beta-blocker and amiodarone. Representatives of group 2 received the same therapy, but meldonium was used as an additional component. Patients in group 3 were treated with a beta-blocker, amiodarone and trimetazidine. Cardiac monitoring was performed at baseline, 6 months, and 1 year.

Statistical processing of the actual research results was carried out using the statistical software package

Statistica 6.0.

In patients with type II diabetes with ventricular cardiac arrhythmias, tachycardia syndrome occurred, as well as clinically significant and painless signs of myocardial ischemia. Ischemia is one of the significant factors of arrhythmic syndrome in diabetes. Cardio protective therapy with long-term use of metabolitotropic drugs is a pathogenetically substantiated direction of complex treatment aimed at reducing the risk of life-threatening rhythm disturbances and cardiovascular events. Preference when carrying out complex treatment in patients with type II diabetes with ventricular arrhythmic syndrome should be given to trimetazidine, since it has demonstrated a more pronounced anti-ischemic effect, faster than that of meldonium.

Key words: 24-hour cardiac monitoring, ventricular arrhythmias, type II diabetes mellitus, metabolitotropic therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. Особенности нарушений сердечного ритма и оценка их факторов риска у больных сахарный диабетом 2-го типа. Таврический меди-ко-биологический вестник 2023; 3: 58-64.
2. Шурдумова М.Г. Патогенетические предпосылки электрической нестабильности миокарда у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Медицинский вестник юга России 2015; 3: 8-17.
3. 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: 21-27.
4. Fernandes G.C., Fernandes A., Cardoso R. et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. Heart Rhythm. 2021;18(7):1098-1105. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028
5. Agarwal G., Singh S.K. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus. Indian J. Endocrinol. Metab. 2017; 21(5): 715-718. doi: 10.4103/ijem.IJEM_448_16

REFERENCES

1. Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I. Features of heart rhythm disturbances and assessment of their risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Tauride Medical and Biological Bulletin 2023; 3:58-64 (in Russian).
2. Shurdumova M.G. Pathogenetic prerequisites for electrical instability of the myocardium in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. Medical Bulletin of the South of Russia 2015; 3:8-17 (in Russian).
3. 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; 2:21-27 (in Russian).
4. Fernandes G.C., Fernandes A., Cardoso R. et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. Heart Rhythm. 2021;18(7):1098-1105. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028
5. Agarwal G., Singh S.K. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus. Indian J. Endocrinol. Metab. 2017; 21(5): 715-718. doi: 10.4103/ijem.IJEM_448_16
6. Li R., Tang X., Jing Q. et al. The effect of trimetazidine treat-

6. Li R., Tang X., Jing Q. et al. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for AMI. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35(11): 1657-1661. doi: 10.1016/j.ajem.2017.05.024
7. Belardinelli R., Cianci G., Gigli M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pharmacol.* 2008; 51(6): 611-5. doi: 10.1097/FJC.0b013e31817bdd66
8. Thrainsdottir I.S., von Bibra H., Malmberg K., Rydén L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 44(1): 101-8. doi: 10.1097/00005344-200407000-00014
9. Weidner K., Behnes M., Schupp T. et al. Type 2 diabetes is independently associated with all-cause mortality secondary to ventricular tachyarrhythmias. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17(1): 125. doi: 10.1186/s12933-018-0768-y
10. Chen C., Wang W., Zhou W. et al. Nocturnal ventricular arrhythmias are associated with the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J. Diabetes.* 2019; 11(10): 794-801. doi: 10.1111/1753-0407.12908
11. Sarapultsev P., Yushkov B., Sarapultsev A. Prevalence of arrhythmias in patients with type 2 diabetes and the role of structural changes in myocardium in their development. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11 Suppl. 2: 567-576. doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.006
12. Amaral N., Okonko D.O. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2015; 12(4): 239-48. doi: 10.1177/1479164115580936
13. Fi Z., Kovács G., Szentes V. Role of trimetazidine in the treatment of diabetic microangiopathy in ischemic heart disease. *Orv. Hetil.* 2015; 156(19): 765-8. doi: 10.1556/650.2015.30160
14. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
15. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
16. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
17. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
18. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
19. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
20. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
21. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
22. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
23. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
24. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
25. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
26. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
27. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
28. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
29. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
30. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
31. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
32. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
33. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
34. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
35. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
36. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
37. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
38. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
39. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
40. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
41. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
42. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
43. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
44. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
45. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
46. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
47. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
48. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
49. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019
50. Jungen C., Scherschel K., Flenner F. et al. Increased arrhythmia susceptibility in type 2 diabetic mice related to dysregulation of ventricular sympathetic innervation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019; 317(6): 1328-1341. doi: 10.1152/ajpheart.00249.2019

УДК 591.441:547.857.4

А.А. Власова, В.И. Лузин

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» МЗ РФ, Луганск

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОМОРФОМЕТРИИ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЁНКИ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ КОФЕИНА И КОРРЕКЦИИ МЕКСИДОЛОМ

Кофеин – один из наиболее часто употребляемых фармакологически активных пуриновых соединений, содержащихся главным образом в кофе, чае и энергетических напитках [1]. Содержание кофеина в сырье и различных продуктах колеблется в достаточно широких пределах. Кофейные зерна содержат до 1,5% кофеина, в чайных листьях его содержание может достигать 5%, а в энергетиках на российском рынке около 25-40 мг кофеина на 100 г напитка, или около 125-160 мг на 500 мл и 63-100 на 250 мл [2].

Однако, не смотря на такие масштабы потребления, однозначных данных о влиянии кофеина на морфологическое строение органов до сих пор не представлено. В мировой литературе можно найти множество противоречивых данных о воздействии кофеина на организм, как в положительном, так и в отрицательном ключе, что также затрудняет осознание степени проблемы его потребления [1]. Особый интерес вызывает вопрос влияния данного представителя метилксантинов на состояние иммунной системы, и в частности на селезенку, так как совсем недавно остро стоял вопрос устойчивости и эффективности иммунной системы в условиях мировой пандемии [3, 4].

Селезенка является одним из наибольших лимфоидных органов организма. Она вносит большой вклад в развитие и поддержание клеточного и гуморального иммунного ответа, количественный и качественный состав иммунных клеток крови, лимфы и других лимфоидных органов – играет основополагающую роль в иммунном гомеостазе организма [5]. Ранее нами было изучено, как кофеин влияет на органомерические параметры селезенки, в том числе на ее объём и возможности применения мексидола в качестве корректора гипотрофических изменений [6].

Ц Е Л Ь

Установить динамику изменения микроморфометрических показателей белой пульпы се-

лезёнки у половозрелых крыс при избыточном потреблении кофеина и возможной коррекции мексидолом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на 72 белых крысах-самцах ювенильного возраста с исходной массой тела 130-140 г. Животные были распределены на 3 группы: 1-я группа – контроль; 2-я группа – крысы, которые получали кофеин (лекарственная форма: Кофеинбензоат натрия, «Дарница», раствор для инъекций, № UA/7534/01/01 от 21.03.2018) в дозе 120 мг/кг/сутки без коррекции; 3-я группа – получали кофеин и в качестве корректора мексидол (лекарственная форма: производитель ЗиО-ЗДОРОВЬЕ, ЗАО (Россия), рег. №: ЛП-Н (000086)-(РГ-RU) от 30.10.20 – Бессрочно) в дозе 50 мг/кг/сутки. Через 7, 14, 30 и 90 суток после начала приёма препарата животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом с соблюдением норм этического обращения с животными [6-8].

Селезенку крыс разрезали на фрагменты диаметром до 1 см, фиксация проводилась в формалине без предварительного промывания в воде. Затем после промывания – фиксация спиртами восходящей концентрации и заливка хлороформом, а затем фиксация в парафине. Гистологические срезы толщиной 4-6 мкм, полученные при помощи санного микротомы ESM-150S (Япония), и мазки-отпечатки окрашивали гематоксилин-эозином. Готовые гистологические препараты исследовали и фотографировали, используя цитоморфологический комплекс, в состав которого входили микроскоп OLYMPUS CX-41 и цифровая видеокамера OLYMPUS SP 500 UZ. При исследовании селезенки изучались шесть гистологических срезов с каждого объекта, измерения проводились в 6 полях зрения каждого среза.

В ходе исследования нами измерялись следующие параметры белой пульпы селезёнки крыс: диаметр лимфатического узелка, диаметр герминативного центра лимфатического узелка, ширина периартериальной зоны лимфатического узелка, ширина мантийной зоны лимфатического узелка, ширина маргинальной зоны лимфатического узелка, ширина периартериального лимфатического влагалища (ПАЛВ).

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные цифровые данные оценивались в первую очередь при сопоставлении с аналогичными показателями группы контрольных животных (см. табл.).

За период наблюдения с 7 по 90 сутки площадь белой пульпы селезёнки половозрелых крыс контрольной группы увеличилась с $1,43 \pm 0,02 \text{ мм}^2$ до $2,12 \pm 0,03 \text{ мм}^2$.

Лимфатические узелки располагаются между ПАЛВ и маргинальной зоной, и считаются В-зависимой зоной белой пульпы селезёнки [5]. Диаметр лимфатического узелка увеличил-

ся с $572,42 \pm 7,54 \text{ мкм}$ до $766,65 \pm 7,45 \text{ мкм}$. Лимфатические узелки могут содержать герминативные центры, которые образуются при антигенной стимуляции [5]. Диаметр герминативного центра лимфатического узелка также увеличивался и составлял $187,56 \pm 2,35 \text{ мкм}$ на 7 сутки эксперимента и $255,20 \pm 3,07 \text{ мкм}$ на 90 сутки. Ширина периартериальной зоны лимфатических узелков изменялась от $117,22 \pm 1,98 \text{ мкм}$ до $156,40 \pm 1,92 \text{ мкм}$.

В состав мантийной зоны входят плазмоциты и лимфоциты, между которыми можно выявить ретикулярные волокна [5]. Ширина мантийной зоны варьировала от $64,11 \pm 1,13 \text{ мкм}$ до $84,82 \pm 1,24 \text{ мкм}$ по всем срокам наблюдения. Когда трабекулярные артерии впадают в паренхиму, они приобретают оболочку из лимфоцитов, известную как ПАЛВ [10]. Ширина периартериального лимфатического влагалища увеличивалась от $218,42 \pm 3,68 \text{ мкм}$ до $289,10 \pm 3,11 \text{ мкм}$.

Маргинальная зона лимфатического узелка содержит такие антигенпрезентирующие клетки как дендритные клетки и макрофаги. Некоторые макрофаги белой пульпы относятся к специализированному виду, известному как металлофильные макрофаги [10]. Ширина маргинальной зоны лимфатического узелка также изменялась по ходу эксперимента и на 7 сутки состав-

Таблица.

Микроморфометрические показатели белой пульпы селезёнки половозрелых крыс

Группа	Сроки, сут.	Диаметр лимфатического узелка, мкм	Диаметр герминативного центра лимфатического узелка, мкм	Ширина периартериальной зоны лимфатического узелка, мкм	Ширина мантийной зоны лимфатического узелка, мкм	Ширина маргинальной зоны лимфатического узелка, мкм	Ширина периартериального влагалища, мкм
Контроль	7	$572,42 \pm 7,54$	$187,56 \pm 2,35$	$117,22 \pm 1,98$	$64,11 \pm 1,13$	$109,11 \pm 1,49$	$218,42 \pm 3,68$
	14	$622,67 \pm 9,19$	$201,31 \pm 2,45$	$125,94 \pm 1,61$	$69,00 \pm 1,21$	$116,89 \pm 1,16$	$233,25 \pm 3,06$
	30	$670,97 \pm 10,49$	$220,83 \pm 2,37$	$136,19 \pm 1,64$	$74,03 \pm 1,19$	$124,92 \pm 1,93$	$250,81 \pm 3,08$
	90	$766,65 \pm 7,45$	$255,20 \pm 3,07$	$156,40 \pm 1,92$	$84,82 \pm 1,24$	$143,84 \pm 1,56$	$289,10 \pm 3,11$
Кофеин	7	$582,92 \pm 8,87$	$192,08 \pm 2,81$	$119,03 \pm 1,87$	$65,08 \pm 1,21$	$110,89 \pm 1,61$	$221,92 \pm 1,96$
	14	$631,11 \pm 9,49$	$207,61 \pm 2,25$	$132,14 \pm 1,52^*$	$70,78 \pm 1,23$	$121,89 \pm 1,50^*$	$241,88 \pm 1,83^*$
	30	$686,69 \pm 9,78$	$231,17 \pm 2,74^*$	$142,36 \pm 1,96^*$	$77,06 \pm 1,20$	$131,36 \pm 1,49^*$	$261,72 \pm 2,00^*$
	90	$795,96 \pm 9,67^*$	$267,97 \pm 2,64^*$	$164,72 \pm 2,41^*$	$89,36 \pm 1,41^*$	$152,02 \pm 1,60^*$	$302,75 \pm 2,33^*$
Кофеин + Мексидол	7	$585,75 \pm 8,86$	$192,69 \pm 2,65$	$120,08 \pm 2,08$	$64,89 \pm 1,19$	$111,81 \pm 1,59$	$223,11 \pm 3,25$
	14	$623,67 \pm 9,75$	$205,39 \pm 3,37$	$129,44 \pm 1,92$	$69,03 \pm 1,22$	$119,19 \pm 1,57$	$237,19 \pm 3,54$
	30	$675,28 \pm 8,57$	$222,18 \pm 2,15^{\#}$	$136,06 \pm 1,49^{\#}$	$76,28 \pm 1,18$	$127,64 \pm 2,02$	$257,17 \pm 3,41$
	90	$771,26 \pm 8,05$	$257,53 \pm 3,19^{\#}$	$156,77 \pm 2,24^{\#}$	$88,11 \pm 1,14$	$146,03 \pm 1,90^{\#}$	$292,13 \pm 3,81^{\#}$

Примечание: * – обозначает статистически значимое отличие от группы «Контроль»; # – обозначает статистически значимое отличие от группы «Кофеин».

ляла $109,11 \pm 1,49$ мкм, а на 90 сутки эксперимента – $143,84 \pm 1,56$ мкм.

Следовательно, наблюдается постепенное увеличение показателей белой пульпы контрольной группы с 7 по 90 сутки наблюдения.

При избыточном потреблении кофеина площадь белой пульпы селезёнки была выше значений группы контроля на 4,71% и 4,81% на 30 и 90 сутки эксперимента.

Диаметр лимфатического узелка был выше, чем в 1-й группе на 3,82% на 90 сутки. Диаметр герминативного центра лимфатического узелка был выше группы контрольных животных на 4,68% и 5,0% на 30 и 90 сутки соответственно. Периартериальная зона реагировала на избыток кофеина на 14, 30 и 90 сутки: её ширина была выше на 4,92%, 4,53% и 5,32%. Также на 14, 30 и 90 сутки эксперимента показатели ширины маргинальной зоны и ширины ПАЛВ были выше значений контроля на 4,28% и 3,70%, 5,16% и 4,35% и 5,69% и 4,72% соответственно. Мантийная зона белой пульпы селезенки была выше, чем в 1й группе на 5,35% только на 90 сутки.

Таким образом, употребление кофеина в избыточной дозе сопровождается увеличением площади белой пульпы половозрелых крыс и отдельных её морфологических компонентов с 14 по 90 сутки эксперимента. Максимальные отклонения исследуемых показателей регистрировались преимущественно к 90 суткам.

Мексидол – это препарат с поликомпонентным, мультитаргетным механизмом действия. При этом основными его механизмами являются антиоксидантный и мембранотропный эффекты [11].

При подкожном введении мексидола на фоне избыточного потребления кофеина статистически значимые отличия от животных группы контроля зарегистрированы не были, при этом выраженные отличия от 2-й группы были отмечены на 30 и 90 сутки.

В ходе исследования было выявлено, что наиболее чувствительными к корректирующему эффекту мексидола были периартериальная зона, маргинальная зона, ПАЛВ и герминативный центр лимфатического узелка. Так на 30 и 90 сутки диаметр герминативного узелка 3-й группы был ниже, чем в группе кофеина на 3,89% и 3,90%, при этом показатель ширины периартериальной зоны также был ниже на 4,43% и 4,83% соответственно. Ширина маргинальной зоны и ширина ПАЛВ была меньше значения 2-й группы на 3,95% и на 3,51% на 90 сутки эксперимента.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что подкожное введение мексидола на

употребления кофеина в избыточной дозе, сопровождается положительной динамикой изменения микроморфометрических показателей селезёнки белой пульпы ювенильных крыс в сравнении со 2-й группой. Наиболее выраженный эффект мексидола достигается к 30 и 90 суткам.

Ранее нами было выявлено, что кофеин в избыточной дозе способен вызывать гипотрофию селезёнки, при этом изменяя соотношение её функциональных отделов: увеличивалась площадь белой пульпы и стромы, при уменьшении общей площади и площади красной пульпы селезёнки [7, 12].

Кофеин – это лекарственное вещество, которое осуществляет свои эффекты через связывание с аналогами пурина, в частности с аденозиновыми рецепторами, которые в достатке содержатся в иммунокомпетентных клетках, мозге, сердце, сосудах, почках и в селезёнке [13]. Кофеин блокирует фермент фосфодиэстеразу, разрушающий цАМФ, что приводит к его накоплению в клетках. цАМФ – вторичный медиатор, через который осуществляются эффекты различных физиологически активных веществ, прежде всего, адреналина. Таким образом, накопление цАМФ приводит к адреналино-подобным эффектам [14]. В медицине кофеин применяется в составе средств от головной боли, при мигрени, как стимулятор дыхания, для повышения умственной и физической работоспособности, для устранения сонливости [14]. Помимо медицинских целей, данное вещество активно применяется в пищевой промышленности, что делает его одним из самых распространенных психоактивных веществ в мире [1, 2]. В литературе также можно встретить информацию о способности кофеина влиять на миграцию иммунных клеток, в том числе Т- и В- лимфоцитов и макрофагов, что может косвенно объяснять увеличение площади белой пульпы селезенки и её морфологических компонентов [4].

Среди известных антиоксидантов мексидол занимает особое положение, поскольку он оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки [11]. Ранее нами была высказана теория, что воздействие кофеина на органометрические показатели селезёнки может быть связано с недостаточным кровоснабжением органа за счет длительно протекающего влияния кофеина на сосуды селезенки [12]. Исходя из этого, можно сделать выводы о возможном эффекте коррекции мексидола за счёт улучшения кровотока и питания клеточных мембран морфологических отделов селезёнки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Употребление кофеина в избыточной дозе сопровождается увеличением площади белой пульпы селезёнки и её морфологических составляющих у половозрелых крыс. Максимальное воздействие на орган наблюдается на 30 и 90 сутки эксперимента, при этом наиболее чув-

ствительными к эффектам кофеина оказались периаартериальная и маргинальная зоны селезёнки, а также периаартериальные лимфатические влагалища. Мексидол, выступающий в роли корректора, показал наибольший эффект на 30 и 90 сутки, воздействуя в большей степени на показатели ширины периаартериальной зоны и ширины ПАЛВ.

А.А. Власова, В.И. Лузин

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОМОРФОМЕТРИИ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЁНКИ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ КОФЕИНА И КОРРЕКЦИИ МЕКСИДОЛОМ

Целью исследования было выявить изменения микроморфометрических параметров белой пульпы селезёнки ювенильных крыс при потреблении кофеина в избыточной дозе и применении мексидола в качестве возможного корректора. Материалы и методы: эксперимент проведен на 72 половозрелых белых крысах-самцах с исходной массой тела 130-140г, распределенных на 3 группы: 1-я группа – контроль, 2-я группа – крысы, которые употребляли кофеин в дозе 120 мг/кг/сутки без коррекции, 3-я группа – употребляли кофеин на фоне коррекции мексидолом в дозе 50 мг/кг/сутки. Сроки эксперимента составили 7, 14, 30 и 90 суток. Оценка микроморфометрических показателей проводилась на гистологических срезах (поперечные срезы на уровне ворот селезёнки). Результаты и их обсуждение: избыточное потребление кофеина сопровождается увеличением площади белой пульпы 4,71% и 4,81% на 30 и 90 сутки. Максимальные

отклонения исследуемых параметров белой пульпы селезенки регистрировались преимущественно к 30 и 90 суткам. При этом было выявлено, что наибольшее воздействие кофеин оказывает на периаартериальную зону селезёнки, её периаартериальные лимфатические влагалища и маргинальную зону. Мексидол демонстрировал максимальный эффект на 90 сутки. Заключение. Употребление кофеина в избыточной дозе сопровождается явлением увеличении площади белой пульпы селезёнки и её морфологических составляющих у крыс ювенильного возраста. Мексидол способен уменьшать воздействие кофеина за счет своего антиоксидантного эффекта и способности влиять на сосудистый компонент селезенки, демонстрируя максимальную эффективность на 90 сутки у половозрелых крыс.

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

А.А. Vlasova, V.I. Luzin

FSBEI HE «Saint Luka Lugansk State Medical University» MOH Russia, Lugansk

DYNAMICS OF MICROMORPHOMETRY OF THE WHITE PULP OF THE SPLEEN OF SEXUALLY MATURE RATS WITH EXCESSIVE CAFFEINE CONSUMPTION AND CORRECTION WITH MEXIDOL

The aim of the study was to identify changes in the micromorphometric parameters of the white pulp of the spleen of juvenile rats with excessive caffeine intake and the use of mexidol as a possible corrector. Materials and methods: the experiment was conducted on 72 mature white male rats with an initial body weight of 130-140 g, divided into 3 groups: group 1 – control, group 2 – rats, who consumed caffeine at a dose of 120 mg/kg/day without correction, group 3 – caffeine was consumed against the background of correction with mexidol at a dose of 50 mg / kg / day. The terms of the experiment were 7, 14, 30 and 90 days. The evaluation of micromorphometric parameters was carried out on histological sections (cross sections at the level of the spleen gate). Results and discussion: excessive caffeine consumption is accompanied by an increase in the area of white pulp by 4.71%

and 4.81% on the 30th and 90th days. The maximum deviations of the studied parameters of the white pulp of the spleen were recorded mainly by 30 and 90 days. At the same time, it was found that caffeine has the greatest effect on the periarterial zone of the spleen, its periarterial lymphatic vaginas and the marginal zone. Mexidol showed the maximum effect on day 90. Conclusion. The use of caffeine in an excessive dose is accompanied by the phenomenon of an increase in the area of the white pulp of the spleen and its morphological components in juvenile rats. Mexidol is able to reduce the effects of caffeine due to its antioxidant effect and the ability to influence the vascular component of the spleen with maximum effectiveness on day 90 in mature rats.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. van Dam R.M., Hu F.B., Willett W.C. Coffee, caffeine, and health. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (4): 369-378. doi: 10.1056/nejmra1816604.
2. Опасные стимуляторы организма – энергетики. URL: <https://04.rosпотребнадзор.ru/index.php/consumer-information/faq/15953-14012022.html>
3. Reef Al.T., Ghanem E. Caffeine: Well-known as psychotropic substance, but little as immunomodulatory. *Immunobiology*. 2018; 12: 818-825.
4. Horrigan L.A., Kelly J.P., Connor T.J. Immunomodulatory effects of caffeine: friend or foe? *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 111 (3): 877-892.
5. Steiniger B.S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology*. 2015; 145 (3): 334-346.
6. Грищенко А.А. Некоторые показатели органометрии селезенки ювенильных крыс на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2022; 3: 30-33.
7. Беляков В.И., Инюшкина Е.М., Громова Д.С. Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения: учебное пособие. Самара: Издательство Самарского университета. 2021. 96.
8. Толстенко А.А. Макро-микроморфометрическое исследование почек крыс различного возраста с избыточным потреблением кофеина при возможной коррекции мексидолом. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2023; 1: 111-115.
9. Шеламова М.А., Инсарова Н.И., Лещенко В.Г. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы EXCEL: учеб. – метод. пособие. Минск: БГМУ. 2010. 96.
10. Lewis S.M., Williams A., Eisenbarth S.C. Structure and function of the immune system in the spleen. *Science Immunology*. 2014; 33: 6085.
11. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012; 12 (2): 86-90.
12. Грищенко А.А. Показатели макро-микроморфометрии селезенки крыс различного возраста на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022; 5 (173): 31-39.
13. Leonard T.K., Watson R.R., Mohs M.E. The effects of caffeine on various body systems: a review. *Journal of the American Dietetic Association*. 1987; 87 (8): 1048-1053.
14. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая Волна. 2005. 1200.

REFERENCES

1. van Dam R.M., Hu F.B., Willett W.C. Coffee, caffeine, and health. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (4): 369-378. doi: 10.1056/nejmra1816604.
2. Opasnye stimulyatory organizma – energetiki. URL: <https://04.rosпотребнадзор.ru/index.php/consumer-information/faq/15953-14012022.html> (in Russian).
3. Reef Al.T., Ghanem E. Caffeine: Well-known as psychotropic substance, but little as immunomodulatory. *Immunobiology*. 2018; 12: 818-825.
4. Horrigan L.A., Kelly J.P., Connor T.J. Immunomodulatory effects of caffeine: friend or foe? *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 111 (3): 877-892.
5. Steiniger B.S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology*. 2015; 145 (3): 334-346.
6. Grishchenko A.A. Nekotorye pokazateli organometrii selezhenki yuvenil'nykh krysv na fone izbytochnogo potrebleniya kofeina pri vozmozhnoi korrektsii meksidolom. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova*. 2022; 3: 30-33 (in Russian).
7. Belyakov V.I., Inyushkina E.M., Gromova D.S. Laboratornye krysy: sodержanie, razvedenie i bioeticheskie aspekty ispol'zovaniya v eksperimentakh po fiziologii povedeniya: uchebnoe posobie. Samara: Izdatel'stvo Samarского universiteta. 2021. 96 (in Russian).
8. Tolstenko A.A. Makro-mikromorfometricheskoe issledovanie pochek krysv razlichnogo vozrasta s izbytochnym potrebleniem kofeina pri vozmozhnoi korrektsii meksidolom. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova*. 2023; 1: 111-115 (in Russian).
9. Shelamova M.A., Insarova N.I., Leshchenko V.G. Statisticheskii analiz mediko-biologicheskikh dannykh s ispol'zovaniem programmy EXCEL: ucheb. – metod. posobie. Minsk: BGMU. 2010. 96 (in Russian).
10. Lewis S.M., Williams A., Eisenbarth S.C. Structure and function of the immune system in the spleen. *Science Immunology*. 2014; 33: 6085.
11. Voronina T.A. Meksidol: spektr farmakologicheskikh efektov. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2012; 12 (2): 86-90 (in Russian).
12. Grishchenko A.A. Pokazateli makro-mikromorfometrii selezhenki krysv razlichnogo vozrasta na fone izbytochnogo potrebleniya kofeina pri vozmozhnoi korrektsii meksidolom. *Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii*. 2022; 5 (173): 31-39 (in Russian).
13. Leonard T.K., Watson R.R., Mohs M.E. The effects of caffeine on various body systems: a review. *Journal of the American Dietetic Association*. 1987; 87 (8): 1048-1053.
14. Mashkovskii M. D. Lekarstvennye sredstva. 15-e izd. M.: Novaya Volna. 2005. 1200 (in Russian).

УДК 616.831+616.716.1-001.5+612/111.1]-028.77-06

А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ВЛИЯНИЕ ЭРБИСОЛА НА ЧАСТОТУ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРЕЛОМОВ ЧЕЛЮСТИ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕЛЮСТНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Согласно исследованиям, в мире растет число травм [3, 7], в том числе травм головы и лица [2, 6, 8]. Среди повреждений лицевого скелета наиболее распространены переломы нижней челюсти, которые составляют 70-80% случаев [5, 7]. Особенно опасны переломы нижней челюсти, сопровождающиеся черепно-мозговой травмой (ЧМТ), так как они являются наиболее частой формой сочетанной травмы головы [6]. Для врачей это сложная патология, так как переломы нижней челюсти часто приводят к гнойно-воспалительным осложнениям [5, 7]. Существующая фармакопрофилактика этих осложнений недостаточно эффективна, что затрудняет восстановление и повышает затраты на лечение пострадавших. Поэтому актуальным является дальнейшее изучение иммуномодулятора и органопротектора эрбисола, который может предотвратить гнойно-воспалительные осложнения и раскрыть новые фармакологические возможности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность эрбисола по уровню снижения частоты гнойно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти, сочетанных с нетяжелой ЧМТ, и изменениям биохимических показателей в динамике посттравматической реакции в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для работы использовали 78 крыс обоих полов в возрасте половой зрелости с массой от 210 до 240 г. ЧМТ создавали с помощью аппарата с пружинным механизмом, который наносил контролируемый удар по зафиксированному черепу крыс под наркозом. Сила удара была 780 Н/см². Условия удара и степень ЧМТ определяли заранее на основе предварительных исследований, в которых анализировали силу удара, площадь ударника и морфологические данные повреждения мозга (макро- и микроскопические).

Травма на разработанной модели не приводила к переломам черепных костей, а по морфологической картине – не имела мозговых повреждений, включая гематомы, она была классифицирована как легкая ЧМТ. На этой модели травмы не было летальных исходов (при наблюдении в течение 2 месяцев).

Травму нижней челюсти создавали на похожем аппарате с фиксацией головы крысы и с пружинным ударным устройством, которое осуществляло удар по черепу животного. Но в отличие от способа создания ЧМТ, под нижнюю челюсть крысы помещали твердый металлический ролик, а череп крысы защищали металлическим щитом, сделанным в виде шлема с мягкой подкладкой внутри. При создании травмы нижней челюсти сила удара по черепу составляла 1325 Н/см². Такой удар обеспечивал с вероятностью 85% двусторонний перелом костей нижней челюсти.

При создании комбинированной патологии сначала создавали легкую ЧМТ, а потом, меняя аппарат, заменяя ударную пружину, фиксаторы нижней челюсти и закрывая прокладкой-шлемом череп, создавали травму нижней челюсти. При создании повреждений крыс наркотизировали гексиналом из расчета 10 мг/кг.

Для выявления гнойно-воспалительных осложнений, которые образуются при изолированной и комбинированной травме нижней челюсти, проводили гистологические исследования у крыс. Они делались на биопсийном материале, взятом из ран. Эти исследования делали на 2-е, 7-е и 14-е сутки после травмы. В ходе отработки методики выявления было установлено, что при изолированной травме нижней челюсти на 7-е сутки гнойно-воспалительные осложнения развиваются у 3% крыс, на 14-е сутки – у

Таблица 1.

Частота гнойно-воспалительных осложнений травмы нижней челюсти у крыс сравняваемой и основной групп на 7-е и 14-е сутки после травмы, % (n)

Наименование серий	Время после травмы, сут.		Итого
	7-е	14-е	
Группа сравнения (без лечения)	15,6 (n=5)	46,5 (n=15)	62,1 (n=20)
Основная группа (с лечением)	-	25,0 (n=8)	25,0 (n=8)

15,6%. При комбинированной травме гнойно-воспалительные осложнения на 7-е сутки развиваются у 15,6%, на 14-е сутки – у 46,5% крыс.

Спектр биохимических исследований включал определение в сыворотке крови электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и фракций, показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, билирубина, фракций липопротеидов), а также глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, активности ферментов: альфа-амилазы (АМ), аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ, АлАТ), щелочной и кислой фосфотаз (ЩФ, КФ), креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), г-глутамилтрансферазы (ГТТ), ДНК-азы, РНК-азы, катепсина Д (КД). Исследовали дополнительно показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК) и антиоксидантную активность крови путем оценки уровня альфатокоферола, активности супероксиддисмутазы

(СОД) и каталазы. Определяли концентрацию молекул средней молекулярной массы (254 нм, МСМ). Все биохимические показатели определяли по стандартным методикам [1, 4].

Для оценки эффективности эрбисола при комбинированной травме анализировали частоту гнойно-воспалительных процессов (сопоставляли с такой же частотой у животных, которым не вводили препарат). В этой серии препарат давали в дозе 0,02 мл/кг в/м в области бедра каждой крысе на 1-й, 2-й, 4-й, 7-й и 12-й дни после травмы. Для изучения воздействия эрбисола на биохимические показатели гомеостаза при комбинированной травме препарат давали только на 1-й и 2-й день. Доза 0,02 мл/кг была определена нами экспериментально на предварительном этапе исследования как наиболее эффективная лечебная доза. В основной и контрольной серии использовали по 16 крыс. В контрольной серии на 1-й и 2-й день в/м давали изотонический раствор NaCl в объеме 0,02 мл/

Таблица 2.

Изменение биохимических показателей электролитов, общего белка и низкомолекулярных метаболитов на 3-и сутки после моделирования сочетанной травмы нижней челюсти и лечения крыс эрбисолом (M±m)

Показатели, ед	Контроль (интактные)	Группы травмированных крыс	
		Сравнения	Основная
K ⁺ , ммоль/л	4,01±0,33	4,09±0,28	3,92±0,30
Na ⁺ , ммоль/л	149,0±3,5	141,6±3,4	138,6±3,1
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,42±0,11	1,76±0,13*	1,99±0,12
Общий белок, г/л	63,8±2,0	53,0±2,7*	61,4±2,4
Креатинин, мкмоль/л	86,3±7,2	93,5±7,7	90,8±7,3
Мочевина, ммоль/л	7,04±0,38	10,3±1,0*	8,3±0,37
МК, мкмоль/л	211,0±17,3	285,6±20,4	238,7±21,6
Глюкоза, ммоль/л	5,04±0,38	7,2±0,54*	6,0±0,39
Хл, ммоль/л	3,1±0,22	1,8±0,14*	2,3±0,13*
Тг, ммоль/л	1,44±0,08	1,2±0,08	1,4±0,08
Бр (общий), ммоль/л	5,03±0,28	11,3±0,09*	5,7±0,14#

Примечание: * – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05); # – обозначена достоверность различий по сравнению с группой сравнения (p<0,05).

Таблица 3.

Изменение ферментативной активности сыворотки крови на 3-и сутки после моделирования сочетанной травмы нижней челюсти и лечения крыс эрбисолом (M±m)

Показатели, ед	Контроль (интактные)	Группы травмированных крыс	
		Сравнения	Основная
α-АМ	48,7±2,9	57,3±4,2	50,6±3,7
АсАТ	36,5±2,7	63,4±4,8*	40,5±3,9#
АлАТ	21,2±2,1	35,6±2,1*	34,3±1,7#
КФ	3,3±0,24	5,4±0,34*	3,8±0,25#
ЩФ	158,0±10,8	289,5±21,7*	210,2±19,3
ГГТ	50,1±4,4	68,9±6,3	55,1±4,5
ЛДГ	682,0±33,9	1537,1±89,4*	1103,5±10,81, #
РНК-аза	0,37±0,02	0,39±0,02	0,38±0,01
ДНК-аза	0,22±0,01	0,25±0,01	0,24±0,01
КК	498,0±39,9	1088,4±9,7*	652,4±49,2#
КД	4,51±0,31	4,5±0,41	4,4±0,37

Примечание: * – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05); # – обозначена достоверность различий по сравнению с группой сравнения (p<0,05).

кг. Мы выбрали срок забора крови для определения эффективности препарата, равный 3-м суткам, потому что в этот период, во-первых, наблюдались значительные биохимические изменения, связанные с травмой, а, во-вторых, двойное введение эрбисола в основной серии могло уже повлиять на посттравматическую реакцию в лучшую сторону.

Для забора крови в соответствующих сериях убивали наркотизированных животных декапитацией на 3-и сутки после травмы. В качестве контроля служили целые наркотизированные крысы (n = 10).

Полученные в результате исследования выборки данных были проверены на соответствие

законам нормального (Гаусовского) распределения с применением программного пакета Statistica 5.5 для Windows (StatSoft, США). Табличные данные представлены в виде средней (M) и ее ошибки (m). Достоверность различий между парными выборками данных определялась с применением критерия Стьюдента. Нулевой гипотезой в нашем исследовании мы считали предположение о том, что изучаемые выборки идентичны, а имеющиеся различия – случайны. Пары выборок данных, занесенные в базу данных программы Stadia for DOS, средствами этой программы были проверены на предмет выявления статистически достоверных различий между ними. Различия между парными выбор-

Таблица 4.

Изменение показателей ПОЛ, антиоксидантной системы, эндогенной интоксикации в сыворотке крови на 3-и сутки после моделирования сочетанной травмы нижней челюсти и лечения крыс эрбисолом (M±m)

Показатели, ед	Контроль (интактные)	Группы травмированных крыс	
		Сравнения	Основная
ДК, Е/мл	1,76±0,11	2,47±0,28*	1,82±0,14
МДА, мкмоль/г белка	5,13±0,43	6,03±0,51	5,31±0,39
СОД, Е/мг белка	0,15±0,01	0,09±0,008*	0,12±0,008*
Каталаза, мкат/л	33,2±3,0	30,0±2,7	33,1±2,5
α-ТФ, мкмоль/л	3,28±0,24	2,53±0,21	3,0±0,26
МСМ, Е/мл	0,212±0,01	0,233±0,01	0,214±0,02

Примечание: * – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05).

ками считались статистически достоверными при вероятности нулевой гипотезы менее 5%. Поскольку все данные в полученных выборках подчинялись законам нормального распределения, непараметрические методы статистического исследования не применялись.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 показаны результаты исследования частоты гнойно-воспалительных осложнений у крыс с комбинированной травмой в контрольной и основной группах.

Из таблицы 1 видно, что эрбисол повлиял на структуру гнойно-воспалительных осложнений у крыс с комбинированной травмой. У животных, получавших эрбисол, на 7-е сутки не обнаруживались признаки гнойно-воспалительных осложнений. На 14 сутки только у 8 крыс (25%) были гистологические признаки гнойно-воспалительных осложнений. Это на 21,5% меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В общем применение эрбисола снизило общую частоту гнойно-воспалительных осложнений на 37,1% ($p < 0,05$).

Представленные результаты проведенных экспериментов свидетельствовали о высокой лечебной эффективности эрбисола в отношении уменьшения частоты гнойно-воспалительных осложнений у крыс с комбинированной челюстной травмой. Результаты положительной оценки лечебной эффективности препарата позволили перейти к следующему этапу исследования.

Результаты исследования биохимических показателей представлены в таблицах 2-4. При моделируемой нами комбинированной травме в биохимической картине крови наблюдались изменения.

Как видно из этих таблиц, на 3-и сутки после травмы в организме травмированных животных имелись нарушения, проявлявшиеся в снижении в крови уровня ионов кальция на 27,2% ($p < 0,05$), общего белка на 16,9% ($p < 0,05$), повышении концентрации мочевины на 46,2% ($p < 0,05$), глюкозы – на 42,8% ($p < 0,05$), в 2,2 раза ($p < 0,05$) – общего билирубина и в снижении на 41,9% ($p < 0,05$) уровня холестерина (табл. 2.).

В то же время (табл. 3.) в сыворотке крови была увеличена ферментативная активность. В частности, активность АсАТ была увеличена на 73,6% ($p < 0,05$), АлАТ – на 67,9% ($p < 0,05$), КФ – на 63,6% ($p < 0,05$), ЩФ – на 83,2% ($p < 0,05$), ЛДГ – в 2,3 раза ($p < 0,05$), а КК – в 2,2 раза ($p < 0,05$). Из показателей, отражающих оксидативный стресс (табл. 4.) была повышена концентрация ДК на 47,9% ($p < 0,05$), а активность СОД была, наоборот, понижена на 40,0% ($p < 0,05$).

Все отмеченные биохимические изменения в организме указывали на нарушения в водно-электролитном и жировом обмене, о сохраняющейся гипоксии и оксидативном стрессе [2, 3].

Двукратное введение эрбисола травмированным крысам приводило к снижению выраженности всех указанных нарушений. В частности, на 9,5% снижалась гипокальциемия, на 23,8% понижалась глюкоземия, в 2 раза понижалась билирубинемия, на 50-90% понижалась избыточная ферментативная активность ($p < 0,05$). Концентрация диеновых конъюгатов понижалась на 39,0% и на 20,0% повышалась активность СОД ($p < 0,05$). Все указанные изменения в биохимической картине крови говорили о том, что эрбисол обладал выраженной органопротекцией в отношении почек, печени, поджелудочной железы и, вероятно, других органов. Он также обладал антигипоксическим действием, что снижало ферментативную активность крови, и антиоксидантным действием, что снижало выраженность ПОЛ и повышало уровень антиоксидантной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эрбисол оказался эффективным у крыс с комбинированной (ЧМТ + травма челюсти) травмой. Его лечебная эффективность выражалась в уменьшении общей частоты гнойно-воспалительных осложнений на 37,1% и в восстановлении основных биохимических показателей в организме поврежденных животных. Механизм лечебной эффективности эрбисола связан с такими его свойствами как органопротекция, а также антигипоксическое и антиоксидантное действия.

А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ВЛИЯНИЕ ЭРБИСОЛА НА ЧАСТОТУ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРЕЛОМОВ ЧЕЛЮСТИ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕЛЮСТНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Из наших исследований следует, что эрбисол эффективен при сочетанной травме (ЧМТ + травма челюсти). Он помогал уменьшать гнойно-воспалительные осложнения переломов нижней челюсти на 37,1% и восстанавливать нормальные биохимические пока-

затели крови у травмированных животных. Эрбисол действовал благодаря своим органопротективным, антигипоксическим и антиоксидантным свойствам.

Ключевые слова: эрбисол, гнойно-воспалительные осложнения, челюстная и черепно-мозговая травма.

A.D. Esaulov, A.I. Faber, S.E. Zolotuhin, N.N. Shpachenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

THE EFFECT OF ERBISOL ON THE FREQUENCY OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF JAW FRACTURES AND BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS IN CASE OF COMBINED MAXILLOFACIAL INJURY IN AN EXPERIMENT

It follows from our research that erbisol is effective in concomitant trauma (TBI + jaw injury). It helped to reduce purulent-inflammatory complications of mandibular fractures by 37.1% and restore normal biochemical blood parameters in injured animals. Erbisol acted due to

its organoprotective, antihypoxic and antioxidant properties.

Key words: erbisol, purulent-inflammatory complications, jaw and craniocerebral injury.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева Е.В., Степанова А.В., Смирнова О.В. Определение концентрации молекул средней молекулярной массы плазмы крови методом гель-хроматографии: методические рекомендации. СПб.; 2017. 28.
2. Новицкий В.В., Костюченко Е.А., Васильев А.В., Горбачевский С.В. Патопфизиология черепно-мозговой травмы. Патопфизиология. 2011; 8 (1): 3-12.
3. Королева И.А., Петриков А.В., Лебедева Е.В. Современные подходы к диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Вестник интенсивной терапии. 2019; 1: 5-14
4. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск; 2002. Т. 2. 360.
5. Левин О.С., Скоромец А.В. Нейроэндокринные нарушения при черепно-мозговой травме. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (9): 4-11.
6. Acerini C.L., Tasker R.C. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008; 21 (7): 611-619.
7. Avants B., Duda J.T., Kim J., Zhang H., Pluta J., Gee J.C. Multivariate analysis of structural and diffusion imaging in traumatic brain injury. J. Acad. Radiol. 2008; 15 (11): 1360-1375.
8. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. Mt. Sinai J. Med. 2009; 76 (2): 97-104.

REFERENCES

1. Zaitseva E.V., Stepanov E.V., Smirnova O.V. Determination of the concentration of molecules of the average molecular weight of blood plasma by gel chromatography: methodological recommendations. St. Petersburg; 2017. 28 (in Russian).
2. Novitsky V.V., Kostyuchenko E.A., Vasiliev A.V., Gorbachevsky S.V. Pathophysiology of traumatic brain injury. Pathophysiology. 2011; 8 (1): 3-12 (in Russian).
3. Koroleva I.A., Petrikov A.V., Lebedeva E.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Bulletin of intensive care. 2019; 1: 5-14 (in Russian).
4. Kalashnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Minsk; 2002. Vol. 2. 360 (in Russian).
5. Levin O.S., Skoromets A.V. Neuroendocrine disorders in traumatic brain injury. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2012; 112 (9): 4-11 (in Russian).
6. Acerini C.L., Tasker R.C. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008; 21 (7): 611-619.
7. Avants B., Duda J.T., Kim J., Zhang H., Pluta J., Gee J.C. Multivariate analysis of structural and diffusion imaging in traumatic brain injury. J. Acad. Radiol. 2008; 15 (11): 1360-1375.
8. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. Mt. Sinai J. Med. 2009; 76 (2): 97-104.

УДК 616.411-073.43-007.7-053.84-055.1(477.62)

А.И. Кулиш, Э.Ф. Баринов, О.А. Бешуля, Е.С. Поважная, А.А. Земелько, И.О. Верещагин

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕЛЕЗЕНКИ С УЧЕТОМ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ДОНЕЦКОГО РЕГИОНА

Портальная гипертензия (ПГ) – патологическое состояние, при котором происходит повышение давления в системе воротной вены выше 200 мм вод. ст., обусловленное наличием препятствия для нормального кровотока. В 80% случаев портальная гипертензия связана с циррозом печени, в 20% – с заболеваниями, приводящими к внепечёночной её форме. По данным ВОЗ, частота цирроза печени в популяции составляет от 1 до 11%. Вирусная этиология цирроза доказана у 60% больных, алкогольная – у 40%. В последние годы стал очевидным факт увеличения количества пациентов с ПГ, в первую очередь, за счёт увеличения доли вирусных гепатитов. Также стоит отметить, что наблюдается рост количества пациентов с внепечёночной портальной гипертензией за счёт увеличения количества хронических миелопролиферативных заболеваний крови и тромбофилий [1].

На сегодняшний день мнения исследователей по вопросу нормативных значений размеров селезенки и ее сосудов разнятся [2-4]. Ряд авторов указывает на их взаимосвязь с индивидуальными особенностями организма у конкретного человека [5-7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка математической модели прогнозирования ультразвуковых параметров селезенки в зависимости от антропометрических и конституциональных характеристик мужчин первого периода зрелого возраста Донецкого региона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 80 мужчин в возрасте от 22 до 35 лет. Принципы деонтологии и биоэтики были соблюдены. На проведение данного исследования все респонденты дали добровольное информированное согласие.

Были измерены следующие антропометрические параметры [8]: рост, масса тела; толщина

кожно-жировых складок на туловище и конечностях; обхватные размеры плеча, предплечья, бедра, голени, окружность грудной клетки, которые определялись в двух состояниях: при максимальном вдохе и при максимальном выдохе; дистальные диаметры эпифизов конечностей.

Далее, по уравнениям Хит-Картера с применением соматокарт определяли соматотип исследуемых (2002) [9, 10].

При ультразвуковом исследовании [11-13] селезенки определили ее длину, ширину, толщину, площадь продольного сечения, площадь поперечного сечения, длину и ширину ворот селезенки.

Статистическую обработку и анализ результатов проводили при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев [14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам антропометрических измерений обследуемые лица были поделены на группы, в зависимости от соматотипа, который определялся по методу Хит-Картера (2002). Было установлено, что в исследуемой группе лиц мужского пола преобладают следующие соматотипы: эндо-мезоморфный (FOA) (35 человек), экто-мезоморфный (AOB) (21 человек) и мезо-экторморфный (BOC) (13 человек). Частота встречаемости представителей мезо-эндоморфного (EOF), эндо-экторморфного (COD), экто-эндоморфного (DOE) и эндоморфного сбалансированного (BE) соматотипов оказалась незначительной (табл. 1.). Представителей мезоморфного (AD) и экторморфного (CF) сбалансированных соматотипов выявлено не было.

Таблица 1.

Соматотипологическая характеристика мужчин первого периода зрелого возраста Донецкого региона (n=80)

Соматотип	Код	Абсолютное количество, чел.	Доля лиц, %
Эндо-мезоморфный	FOA	35	43,75
Экто-мезоморфный	AOB	21	26,25
Мезо-экторморфный	BOC	13	16,25
Мезо-эндоморфный	EOF	5	6,25
Эндо-экторморфный	COD	2	2,50
Экто-эндоморфный	DOE	2	2,50
Эндоморфный	BE	2	2,50

Далее, определяли параметры описательной статистики величин антропометрических показателей и количественных параметров селезенки, полученных при ультразвуковом исследовании, которые могут быть использованы в качестве морфометрических критериев нормы у представителей различных соматотипов первого периода зрелого возраста с учетом пола. С помощью статистической обработки определяли наличие или отсутствие корреляционных связей между антропометрическими и соматотипологическими характеристиками обследованных и ультразвуковыми параметрами селезенки.

В результате проведенного исследования была построена модель прогнозирования одного из количественных параметров селезенки – диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы для мужчин первого периода зрелого возраста Донецкого региона экто-мезоморфного (AOB) соматотипа в зависимо-

сти от следующих антропометрических параметров: толщины кожно-жировой верхнеподвздошной складки и поперечного диаметра дистальной части голени.

Уравнение множественной регрессионной модели для прогнозирования диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы у мужчин экто-мезоморфного (AOB) соматотипа имеет вид:

$$Y = 0,33 + 0,61 \times X_1 + 0,31 \times X_2 \quad (1),$$

где Y – диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы; X₁ – толщина кожно-жировой верхнеподвздошной складки, мм; X₂ – поперечный диаметр дистальной части голени, см.

Числа перед переменными X₁ и X₂ – коэффициенты регрессии.

Параметры описательной статистики переменных уравнения множественной регрессии приведены в таблице (табл. 2.).

Таблица 2.

Описательная статистика переменных уравнения множественной регрессии

Показатель	Диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы, см	Толщина кожно-жировой верхнеподвздошной складки, мм	Поперечный диаметр дистальной части голени, см
Среднее значение	0,70	8,33	6,17
Медиана	0,70	8,00	6,30
Стандартное отклонение	0,09	2,48	0,91
ДИ -95 %	0,66	7,21	5,76
ДИ +95 %	0,74	9,46	6,59
Минимальное значение	0,60	5,00	3,40
Максимальное значение	0,99	14,00	7,20
Нижний квартиль	0,65	7,00	5,80
Верхний квартиль	0,72	10,00	7,00
Коэффициент вариации	12,80	29,72	14,78

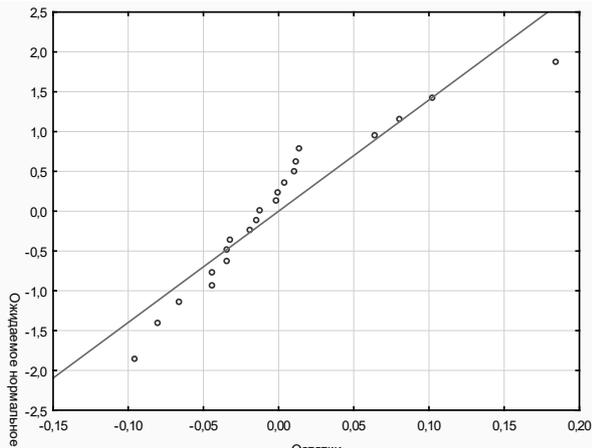


Рис. 1. Диаграмма согласованности остатков регрессионного уравнения с полунормальным распределением

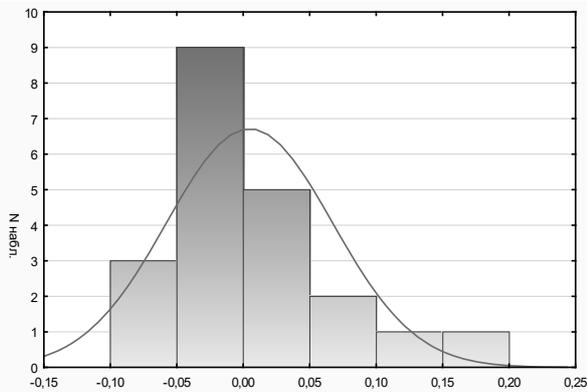


Рис. 2. Оценка статистической адекватности модели.

У мужчин экто-мезоморфного (АОВ) соматотипа установлены умеренные положительные корреляционные связи ($p < 0,05$) между диаметром селезеночной вены у тела поджелудочной железы и толщиной кожно-жировой верхнеподвздошной складки ($r = 0,33$, где r -значение коэффициента корреляции здесь и далее по тексту), а так же заметные положительные линейные корреляционные связи между диаметром селезеночной вены у тела поджелудочной железы и поперечным диаметром дистальной части голени ($r = 0,60$). Между толщиной кожно-жировой верхнеподвздошной складки и поперечным диаметром дистальной части голени статистически значимые корреляционные связи не установлены ($r = 0,03$).

Коэффициент множественной детерминации (R^2) равен 0,51, следовательно, значения двух переменных объясняют 51% изменчивости переменной отклика. Степень его значимости $p = 0,003$. Стандартная ошибка коэффициента детерминации 0,07. 95% доверительный интервал варьирует в пределах 0,44 – 0,58 мм. В составленной модели отмечается согласование остатков с полунормальным распределением (рис. 1).

Распределение остатков соответствует нормальному закону, что свидетельствует об математической адекватности модели (рис. 2.). Средняя стандартная ошибка предсказанного значения равна 0,024. F – критерий Фишера, который составил $F = 8,46$ и уровень его значимости ($p = 0,003$) указывают на то, что полученная модель адекватно иллюстрирует взаимосвязь признаков.

Клинический пример. По результатам ультразвукового исследования диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы у мужчины 22 лет составил 0,7 см. Врач-терапевт хочет определить должноствующий размер, который должен быть у этого пациента для сравнения с данными, полученными при УЗИ. Зная формулу множественной линейной регрессии, врач измерил такие антропометрические показатели: толщину кожно-жировой верхнеподвздошной складки (33 мм) и поперечный диаметр дистальной части голени (9,4 см). Далее, полученные параметры доктор подставил в формулу 1:

$$Y = 0,33 + 0,61 \times X_1 + 0,31 \times X_2$$

Далее врач сравнил полученные сведения с результатами ультразвукового исследования. По данным ультразвукового исследования диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы пациента – 0,73 см. Терапевт сделал следующий вывод: диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы мужчины 22 лет соответствует среднестатистическому показателю для его возраста (0,99 см).

Выводы

Предложенное уравнение множественной регрессии может быть использовано с диагностической целью в повседневной практике медицинского работника для прогнозирования диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы у мужчин экто-мезоморфного (АОВ) соматотипа.

А.И. Кулиш, Э.Ф. Баринов, О.А. Бешуля, Е.С. Поважная, А.А. Земелько, И.О. Верещагин

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕЛЕЗЕНКИ С УЧЕТОМ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ДОНЕЦКОГО РЕГИОНА

Цель работы разработать математическую модель прогнозирования ультразвуковых параметров селезенки в зависимости от антропометрических и конституциональных характеристик мужчин первого периода зрелого возраста Донецкого региона.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 80 мужчин в возрасте от 22 до 35 лет. Была проведена антропометрия, в результате которой определяли соматотип по уравнениям Хит-Картера с применением соматокарт (2002). Далее проводили ультразвуковое исследование селезенки. После чего, была проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев.

Результаты и обсуждение. По результатам антропометрических измерений обследуемые лица были поделены на группы, в зависимости от соматотипа, который определялся по методу Heath-Carter (2002). Было установлено, что в исследуемой группе лиц мужского пола преобладают следующие соматотипы: эндо-мезоморфный (FOA) (35 человек), экто-мезоморфный (AOB) (21 человек) и мезо-эктоморфный (BOC) (13 человек). Частота встречаемости представителей мезо-эндоморфного (EOF), эндо-эктоморфного (COD), экто-эндоморфного (DOE) и эндоморфного сбалансированного (VE) соматотипов оказалась незначительной и суммарно составила 11 человек.

Далее, определялись параметры описательной статистики величин антропометрических показателей и количественных параметров селезенки, полученных при ультразвуковом исследовании, которые могут быть использованы в качестве морфометрических критериев нормы у представителей различ-

ных соматотипов первого периода зрелого возраста с учетом пола. С помощью статистической обработки определяли наличие или отсутствие корреляционных связей между антропометрическими и соматотипологическими характеристиками обследованных и ультразвуковыми параметрами селезенки.

В результате проведенного исследования построена модель прогнозирования одного из количественных параметров селезенки – диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы для мужчин первого периода зрелого возраста Донецкого региона экто-мезоморфного (AOB) соматотипа в зависимости от следующих показателей антропометрии: толщины кожно-жировой верхнеподвздошной складки и поперечного диаметра дистальной части голени.

Уравнение множественной регрессионной модели для прогнозирования диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы у мужчин экто-мезоморфного (AOB) соматотипа имеет вид: $Y = 0,33 + 0,61 \times X_1 + 0,31 \times X_2$ (1), где Y – диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы; X_1 – толщина кожно-жировой верхнеподвздошной складки, мм; X_2 – поперечный диаметр дистальной части голени, см.

Числа перед переменными X_1 и X_2 – коэффициенты регрессии.

Выводы. Предложенное уравнение множественной регрессии может быть использовано с диагностической целью в повседневной практике медицинского работника для прогнозирования диаметра селезеночной вены у тела поджелудочной железы у мужчин экто-мезоморфного (AOB) соматотипа.

Ключевые слова: мужчины, первый период зрелого возраста, экто-мезоморфный соматотип, диаметр селезеночной вены у тела поджелудочной железы, уравнение множественной регрессии.

A.I. Kulish, E.F. Barinov, O.A. Beshulia, E.S. Povazhnaya, A.A. Zemelko, I.O. Vereshchagin

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

PREDICTION OF INDIVIDUAL ULTRASOUND PARAMETERS OF THE SPLEEN, TAKING INTO ACCOUNT THE CONSTITUTIONAL CHARACTERISTICS OF MALES OF THE FIRST PERIOD OF ADULTHOOD IN THE DONETSK REGION

The purpose of the work: to develop a mathematical model for predicting ultrasound parameters of the spleen depending on the anthropometric and constitutional characteristics of men of the first period of adulthood in the Donetsk region.

Materials and methods. The study involved 80 men aged 22 to 35 years. Anthropometry was performed, as a result of which the somatotype was determined using the Heath-Carter equations using somatocards (2002). Next, an ultrasound examination of the spleen was performed. After that, statistical processing and analysis of the obtained results were carried out using computer programs Microsoft Excel 2016 and Statistica 10 using parametric

and nonparametric statistical criteria.

Results and discussion. According to the results of anthropometric measurements, the examined persons were divided into groups, depending on the somatotype, which was determined by the Heath-Carter method (2002). It was found that the following somatotypes predominate in the studied group of males: endo-mesomorphic (FOA) (35 people), ecto-mesomorphic (AOB) (21 people) and meso-ectomorphic (BOC) (13 people). The frequency of occurrence of representatives of meso-endomorphic (EOF), endo-ectomorphic (COD), ecto-endomorphic (DOE) and endomorphic balanced (VE) somatotypes turned out to be insignificant and totaled 11 people.

Further, the parameters of descriptive statistics of the values of anthropometric indicators and quantitative parameters of the spleen obtained by ultrasound examination were determined, which can be used as morphometric criteria of norm in representatives of various somatotypes of the first period of adulthood, taking into account gender. Statistical processing was used to determine the presence or absence of correlations between the anthropometric and somatotypological characteristics of the examined and ultrasound parameters of the spleen.

As a result of the study, a model was built for predicting one of the quantitative parameters of the spleen – the diameter of the splenic vein in the pancreatic body for men of the first period of adulthood in the Donetsk region of ecto-mesomorphic (AOB) somatotype, depending on the following anthropometry indicators: the thickness of the skin-fat upper iliac fold and the transverse diameter of the distal part of the shin.

The equation of the multiple regression model for predicting the diameter of the splenic vein in the pancreatic body in men of ecto-mesomorphic (AOB) somatotype has the form: $Y = 0.33 + 0.61 \times X_1 + 0.31 \times X_2$ (1), where Y is the diameter of the splenic vein in the body of the pancreas; X_1 is the thickness of the skin-fat upper iliac fold, mm; X_2 is the transverse diameter of the distal part of the tibia, cm.

The numbers before variables X_1 and X_2 are regression coefficients.

Conclusions. The proposed multiple regression equation can be used for diagnostic purposes in the daily practice of a medical professional to predict the diameter of the splenic vein in the pancreatic body in men of ecto-mesomorphic (AOB) somatotype.

Key words: men, the first period of adulthood, ecto-mesomorphic somatotype, diameter of the splenic vein in the body of the pancreas, multiple regression equation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Затевахина И.И., Кириенко А.И., Кубышкина В.А. Абдоминальная хирургия: Национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 912.
2. Аллаhverдов Ю.А. Атлас ультразвуковой диагностики: учебно-практическое пособие. Ростов-на-Дону: Медицина; 2017. 336.
3. Капустин С.В., Пиманов С.И. Ультразвуковое исследование в таблицах и схемах. 4-е изд. М.: Умный доктор; 2016. 80.
4. Маркина Н.Ю., Кислякова М.В. Ультразвуковая диагностика. Терновой С.К., ред. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 240.
5. Гунас И.В., Прокопенко О.В., Антоненко О.В., Дмитренко С.В. Связи сонографических параметров селезенки с конституциональными параметрами тела практически здоровых мужчин разных соматотипов. Мир медицины и биологии. 2017; 2 (60): 25-28.
6. Антоненко О.В., Гунас И.В., Кривко Ю.Я., Прокопенко С.В., Глушак А.А. Связи сонографических параметров селезенки с показателями строения и размеров тела практически здоровых женщин разных соматотипов. Вестник морфологии. 2017; 23 (1): 84-89.
7. Чаплыгина Е.В., Сидорова Е.Н., Жукова Н.П., Губарь А.С., Климова С.И. Закономерности анатомического строения органов пищеварительной системы у лиц различных соматотипов по данным ультразвукового исследования и др. Закономерности анатомического строения органов пищеварительной системы у лиц различных соматотипов по данным ультразвукового исследования. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011; 21 (1): 54-57.
8. Негашева М.А. Основы антропометрии: учебное пособие. М.: Экон-информ; 2017. 216.
9. Carter J.E.L., Heath B.H. Somatotyping – development and applications. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1990. 528.
10. Carter J.E.L. The Heath-Carter anthropometric somatotype: instruction manual. San Diego, 2002. 26.
11. Хофер М. Ультразвуковая диагностика. Базовый курс. 3-е, перераб. и доп. Пер. с нем. М.: Мед. лит.; 2021. 160.
12. Сиди П.С., Чонг В.К. Измерения при ультразвуковом исследовании. Практический справочник. Пер. с англ. Пилотович В.С., Вошула В.И. М.: Медицинская литература; 2009. 333.
13. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. М.: Видар; 2011. 720.
14. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, ре-

REFERENCES

1. Zatevakhina I.I., Kirienko A.I., Kubyshkina V.A. Abdominal'naya khirurgiya: Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie. M.: GEOTAR-Media; 2021. 912 (in Russian).
2. Allakhverdov Yu.A. Atlas ul'trazvukovoi diagnostiki: uchebno-prakticheskoe posobie. Rostov-na-Donu: Meditsina; 2017. 336 (in Russian).
3. Kapustin S.V., Pimanov S.I. Ul'trazvukovoe issledovanie v tablitsakh i skhemakh. 4-e izd. M.: Umnyi doktor; 2016. 80 (in Russian).
4. Markina N.YU., Kislyakova M. V. Ul'trazvukovaya diagnostika. Ternovoj S.K., red. 2-e izd. M.: GEOTAR-Media; 2015. 240 (in Russian).
5. Gunas I.V., Prokopenko O.V., Antonets' O.V., Dmitrenko S.V. Svyazi sonograficheskikh parametrov selezenki z konstitutsional'nymi parametrami tela prakticheski zdorovykh muzhchin raznykh somatotipov. Mir meditsiny i biologii. 2017; 2 (60): 25-28 (in Russian).
6. Antonec O.V., Gunas I.V., Krivko Yu. Ya., Prokopenko S.V., Glushak A.A. Svyazi sonograficheskikh parametrov selezenki s pokazatelyami stroeniya i razmerov tela prakticheski zdorovykh zhenshchin raznykh somatotipov. Vestnik morfologii. 2017; 23(1): 84-89 (in Russian).
7. Chaplygina E.V., Sidorova E.N., Zhukova N.P., Gubar' A.S., Klimova S.I. Zakonomernosti anatomicheskogo stroeniya organov pishchevaritel'noj sistemy u lic razlichnykh somatotipov po dannym ul'trazvukovogo issledovaniya i dr. Zakonomernosti anatomicheskogo stroeniya organov pishchevaritel'noj sistemy u lic razlichnykh somatotipov po dannym ul'trazvukovogo issledovaniya. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2011; 21 (1): 54-57 (in Russian).
8. Negasheva M.A. Osnovy antropometrii: uchebnoe posobie. M.: Ekon-inform; 2017. 216 (in Russian).
9. Carter J.E.L., Heath B.H. Somatotyping – development and applications. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1990. 528.
10. Carter J.E.L. The Heath-Carter anthropometric somatotype: instruction manual. San Diego, 2002. 26.
11. Hofer M. Ul'trazvukovaya diagnostika. Bazovyy kurs. 3-e, pererab. i dop. Per. s nem. M.: Med. lit.; 2021. 160. (in Russian).
12. Sidi P.S., CHong V.K. Izmereniya pri ul'trazvukovom issledovanii. Prakticheskij spravochnik. Per. s angl. Pilotovich V.S., Voshchula V.I. M.: Medicinskaya literatura; 2009. 333 (in Russian).
13. Mit'kov V. V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika. M.: Vidar; 2011.720 (in Russian)
14. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyyvat' statistiku v medicine.

дакторов и рецензентов. Пер. с англ. Леонова В.П., ред. М.: Практическая медицина; 2011. 480.

15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. 312.

Annotirovanoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i recenzentov. Per. s angl. Leonova V.P., red. M.: Prakticheskaya medicina; 2011. 480 (in Russian).

15. Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M.: Media Sfera; 2002. 312 (in Russian).

УДК 591.444

В.Н. Морозов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТИМОБРАНХИАЛЬНЫХ ТЕЛЕЦ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС

Белые беспородные половозрелые крысы часто используются в качестве экспериментальных животных в фундаментальных исследованиях и экспериментальной медицине, поэтому знание особенностей организации их органов важно для избежания ошибок при оценке их морфофункционального состояния под воздействием различных факторов. Так, в ходе развития парафолликулярные эндокриноциты образуются из ультимобранхиальных телец (УТ) [1], которые после рождения продолжают развиваться и выявляются на микроскопическом уровне в составе долей щитовидной железы [2]. При этом, несмотря на совершенствование морфологических методов с момента первого обнаружения УТ, в литературе отсутствует однозначное мнение об их организации и функциональном значении для организма в постнатальном периоде онтогенеза [3-5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности гистологического строения ультимобранхиальных телец и установить частоту их встречаемости у белых беспородных половозрелых крыс-самцов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на 348 половозрелых беспородных крысах-самцах. Уход за животными в условиях вивария осуществлялся согласно правилам Европейской конвенции по защите животных, которые используются в фундаментальных исследованиях [6]. Протокол исследования утверждён на заседании комиссии по биоэтике в ГУ ЛНР «Луганский государственных медицинский университет им. Святителя Луки» (№ 2 от 25.03.2022 г.). Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Извлекали гортанно-трахео-пищеводный комплекс и выделяли правую и левую доли щитовидной железы. Гистологическую проводку и заливку в парафин осуществляли по стандартному протоколу [7]. Изготовленные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Гримелиусу и по Ван Гизону. Да-

лее при помощи микроскопа «Nikon Eclipse Ni» и цифровой камеры «Nikon DS-Fi3» на различных объективах изучали морфологические особенности УТ, осуществляли их фотографирование, а также подсчитывали частоту.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе срезов на гистологических препаратах щитовидной железы, полученных от 348 белых беспородных половозрелых крыс УТ выявили в 27% случаев от всех изученных образцов. Они имели разную форму и располагались около соединительнотканых прослоек только в долях органа, а именно в их центре. Одни участки УТ были ветвящимися, с извитым ходом, выстланы только многослойным плоским эпителием (проток), а другие – многослойным плоским и кубическим эпителиями (смешанный фолликул) (рис. 1.). Проток содержал отделенные от стенки эпителиоциты близко или рыхло расположенные по отношению друг к другу, что позволяет выделить три стадии их организации (I (начальная) – отделенные от стенки протока эпителиоциты располагаются на расстоянии друг от друга, II (упаковки) – часть отделенных от стенки протока эпителиоцитов располагаются на расстоянии друг от друга, а часть – близко, III (покоя) – отделенные от стенки протока эпителиоциты располагаются близко относительно друг друга) (рис. 2.).

В литературе описано, что в постэмбриональном периоде у экспериментальных животных – крыс (Вистар, Хольтсман) УТ представляют собой растущий проток, который участками увеличен в размерах и содержит отделённые от стенки эпителиоциты, а также фолликулы (максимальный размер у половозрелых животных) [2, 10]. Предположительно УТ являются источником парафолликулярных эпителиоцитов, которые выявляются только в долях щитовидной

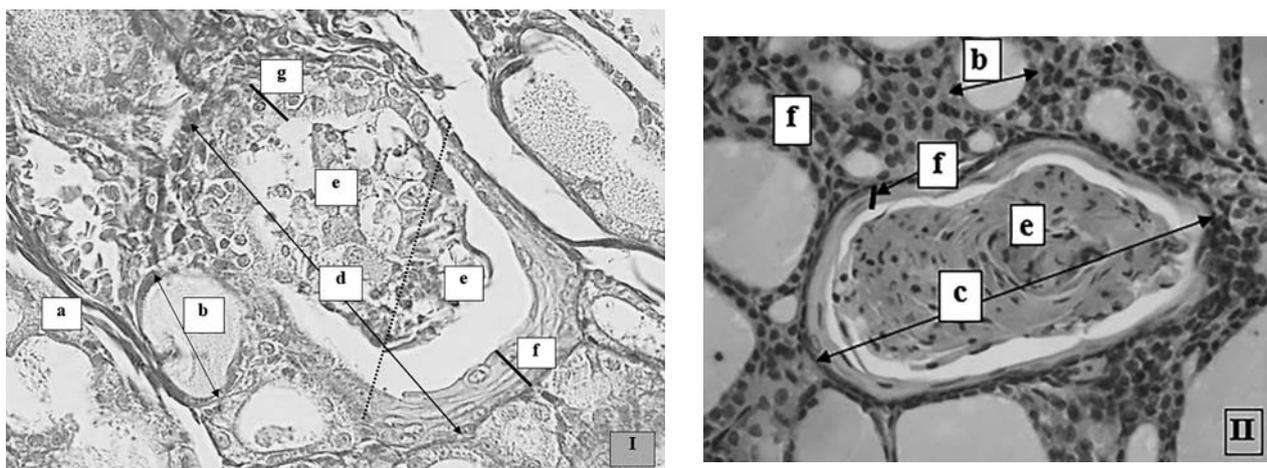


Рис. 1. Участки щитовидных желез (I, II): а – щитовидная железа – центр доли, b – фолликул, с – УТ (проток), d – УТ (смешанный фолликул), e – содержимое полости (отделенные от стенки эпителиоциты), f – многослойный плоский эпителий в стенке УТ, g – многослойный кубический эпителий в стенке УТ. Гистологические препараты окрашены по Ван Гизону (I) и гематоксилин-эозином (II). Ок.×10, об.×40.

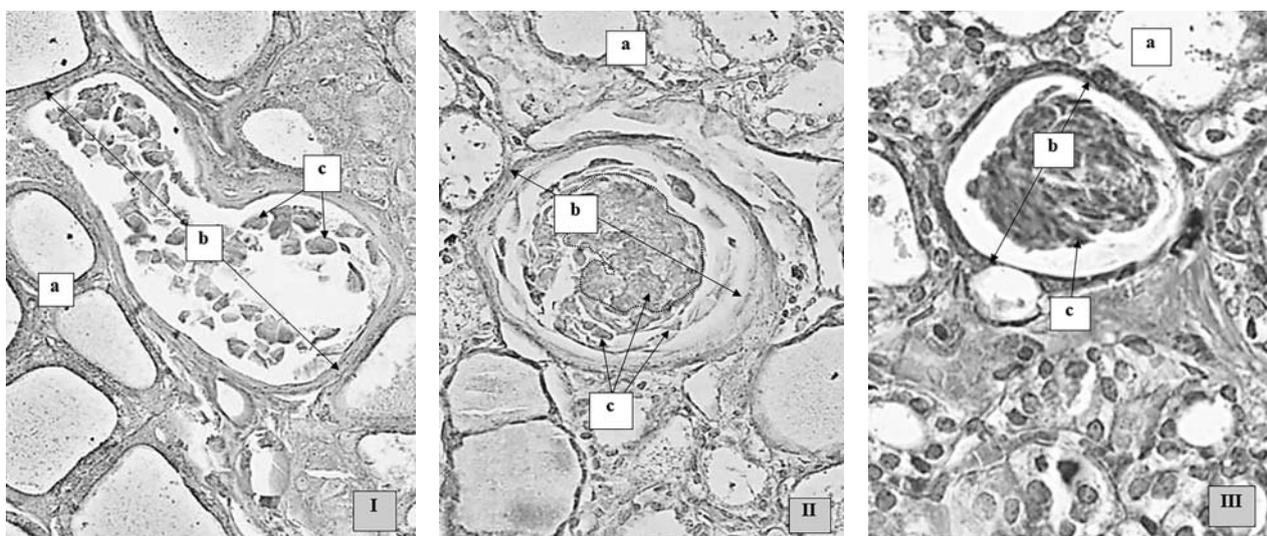


Рис. 2. Участки щитовидных желез (стадии организации эпителиоцитов в полости протока: I – начальная, II – упаковки, III – покоя): а – щитовидная железа – центр доли, b – УТ (предположительно – проток), с – эпителиоциты в просвете протока. Гистологические препараты окрашены по Гримелиусу. Ок.×10, об.×20.

железы (центр) [5, 8]. Это обстоятельство даёт возможность обосновать наличие структурных компонентов УТ у половозрелых беспородных крыс в ходе исследования гистологических срезов только в центре долей органа.

По данным исследователей известно, что в одних участках УТ выявляются малодифференцированные предшественники парафолликулярных клеток, а в других нет [2, 4, 9]. Это подтверждает наличие в эксперименте разных отделов УТ (протока и смешанного фолликула), а также скопления в полости эпителиоцитов, которые возможно оказывают влияние на миграцию малодифференцированных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультимобранхиальные тельца у белых беспородных половозрелых крыс-самцов располагаются только в долях щитовидной железы, а именно в их центре (27% от всех изученных случаев), состоят из протока с извитым ходом (эпителий – многослойный плоский) и смешанного фолликула (эпителии – многослойный плоский и кубический), что характеризует данные структуры как вариант строения щитовидной железы крысы, а не патологическое состояние при моделировании разных экспериментальных состояний органа данных животных.

В.Н. Морозов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТИМОБРАНХИАЛЬНЫХ ТЕЛЕЦ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС

Белые беспородные половозрелые крысы часто используются в качестве экспериментальных животных в фундаментальных исследованиях и экспериментальной медицине, поэтому знание вариантной анатомии органов, в том числе морфофункциональной организации их щитовидной железы имеет важное значение. В постнатальном периоде у млекопитающих эмбриональные зачатки в различных органах дифференцируются в определённые структуры или редуцируются, а ультимобранхиальные тельца продолжают развиваться в щитовидной железе. Несмотря на совершенствование морфологических методов с момента первого их обнаружения, отсутствует однозначное мнение об их структурной организации. Целью работы явилось изучить особенности гистологического строения ультимобранхиальных телец и установить частоту их встречаемости у белых беспородных половозрелых крыс-самцов. При помощи световой микроскопии проанализированы гистологические препараты щитовидных желез 348 крыс и подсчитана частота встречаемости ультимобранхиальных телец в них. Ультимобранхиальные тельца

выявляются в 27% случаев от всех изученных образцов, имеют разную форму и располагаются вблизи соединительнотканых перегородок только центральных участков долей органа. Они состоят из протока и смешанного фолликула. Первый имеет извитой ход, а его стенка выстлана многослойным плоским эпителием. В просвете протока выявляются отделенные от его стенки эпителиоциты, организацию которых можно разделить на три стадии – начальную, упаковки и покоя. Смешанный фолликул выстлан многослойным плоским и кубическим эпителиями. Выявленные особенности расположения, строения, частота встречаемости ультимобранхиальных телец в щитовидной железе у белых беспородных половозрелых крыс-самцов характеризует данные структуры как вариант строения щитовидной железы крысы, а не патологическое состояние при моделировании разных экспериментальных состояний органа данных животных.

Ключевые слова: крысы, щитовидная железа, ультимобранхиальные тельца, гистологическое строение.

V.N. Morozov

FSAEI HE «Belgorod National Research University», Belgorod

FEATURES OF ULTIMOBRANCHIAL BODIES OF THE MATURE RAT'S THYROID GLAND

White outbred mature rats are often used as experimental animals in basic research and experimental medicine, so knowledge of the variant anatomy of organs, including the morphofunctional organization of their thyroid gland, is important. The embryonic rudiments in various organs differentiate into certain structures or are reduced in the postnatal period in mammals while the ultimobranchial bodies continue to develop in the thyroid gland. Despite the improvement of morphological methods since their first discovery, there is no clear opinion about their structural organization. Aim. To study the features of the histological structure of ultimobranchial bodies and establish the frequency of their occurrence in white outbred mature male rats. Using light microscopy, histological sections of the thyroid glands of 348 rats were analyzed and the frequency of occurrence of ultimobranchial bodies in them was calculated. Ultimobranchial bodies are detected in 27% of cases from all studied sam-

ples, have different shapes and are located near the connective tissue septa of the central areas, only in the lobes of the organ. They consist of a duct and a mixed follicle. The first has a convoluted course, and its wall is lined with stratified squamous epithelium. In the lumen of the duct, epithelial cells separated from its wall are detected, the organization of which can be divided into three stages - initial, packaging and resting. The mixed follicle is lined with stratified squamous and cuboidal epithelia. The identified features of the location, structure, and frequency of occurrence of ultimobranchial bodies in the thyroid gland in white outbred mature male rats characterize these structures as an variant of structure of the rat thyroid gland, and not a pathological condition when modeling different experimental conditions of the organ of these animals.

Key words: rats, thyroid gland, ultimobranchial bodies, histological structure.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martin-Lacave I., Conde E., Moreno A., Utrilla J.C., Galera-Davidsona H. Evidence of the occurrence of calcitonin cells in the ultimobranchial follicle of the rat postnatal thyroid. *Cells Tissues Organs*. 1992; 144 (2): 93-96. doi: 10.1159/000147290
2. Vazquez-Roman V., Utrilla J.C., Fernandez-Santos J.M., Conde E., Bernabe R., Sampedro C., Martin-Lacave I. Post-

REFERENCES

1. Martin-Lacave I., Conde E., Moreno A., Utrilla J.C., Galera-Davidsona H. Evidence of the occurrence of calcitonin cells in the ultimobranchial follicle of the rat postnatal thyroid. *Cells Tissues Organs*. 1992; 144 (2): 93-96. doi: 10.1159/000147290
2. Vazquez-Roman V., Utrilla J.C., Fernandez-Santos J.M., Conde E., Bernabe R., Sampedro C., Martin-Lacave I. Post-

- natal fate of the ultimobranchial remnants in the rat thyroid gland. *Journal of Morphology*. 2013; 274 (7): 725-732. doi: 10.1002/jmor.20126
3. Christov K., Bollmann R., Thomas C. Ultimobranchial follicles and cysts in the rat thyroid during postnatal development. *Beiträge Zur Pathologie*. 1973; 149 (1): 47-59. doi: 10.1016/s0005-8165(73)80124-6
 4. Vazquez-Roman V., Utrilla J.C., Fernandez-Santos J.M., Martin-Lacave I. Immunohistochemical profiling of the ultimobranchial remnants in the rat postnatal thyroid gland. *Journal of Morphology*. 2017; 278 (8): 1114-1124. doi: 10.1002/jmor.20698
 5. Ozaki T., Nagashima K., Kusakabe T., Kennichi K., Shioko K. Development of thyroid gland and ultimobranchial body cyst is independent of p63. *Lab Invest*. 2011; 91: 138-146. doi: 10.1038/labinvest.2010.137
 6. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010; 53 (L276): 33-79.
 7. Slaoui M., Bauchet A.L., Fiette L. Tissue sampling and processing for histopathology evaluation. *Methods Mol Biol*. 2017; 1641: 101-114. doi: 10.1007/978-1-4939-7172-5_4
 8. Filipovic B., Ajdzanovic V., Zivanovic J., Trifunovic S., Ristic N., Milosevic V., Sosic-Jurjevic B. Age-related changes in calcitonin-producing thyroid C-cells of male Wistar rats. *Microscopy and Microanalysis*. 2022; 28 (5): 1687-1695. doi: 10.1017/S1431927622000721
 9. Vazquez-Roman V., Fernandez-Santos J.M., Martin-Lacave I. C-cell differentiation in the wall of an aberrant ultimobranchial sinus in the thyroid gland of an old rat. *Vet Med Sci*. 2023; 9 (2): 876-883. doi: 10.1002/vms3.998
 10. Calvert R. Structure of rat ultimobranchial bodies after birth. *Anat. Rec*. 1975; 181 (3): 561-579. doi: 10.1002/ar.109181030
- natal fate of the ultimobranchial remnants in the rat thyroid gland. *Journal of Morphology*. 2013; 274 (7): 725-732. doi: 10.1002/jmor.20126
3. Christov K., Bollmann R., Thomas C. Ultimobranchial follicles and cysts in the rat thyroid during postnatal development. *Beiträge Zur Pathologie*. 1973; 149 (1): 47-59. doi: 10.1016/s0005-8165(73)80124-6
 4. Vazquez-Roman V., Utrilla J.C., Fernandez-Santos J.M., Martin-Lacave I. Immunohistochemical profiling of the ultimobranchial remnants in the rat postnatal thyroid gland. *Journal of Morphology*. 2017; 278 (8): 1114-1124. doi: 10.1002/jmor.20698
 5. Ozaki T., Nagashima K., Kusakabe T., Kennichi K., Shioko K. Development of thyroid gland and ultimobranchial body cyst is independent of p63. *Lab Invest*. 2011; 91: 138-146. doi: 10.1038/labinvest.2010.137
 6. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010; 53 (L276): 33-79.
 7. Slaoui M., Bauchet A.L., Fiette L. Tissue sampling and processing for histopathology evaluation. *Methods Mol Biol*. 2017; 1641: 101-114. doi: 10.1007/978-1-4939-7172-5_4
 8. Filipovic B., Ajdzanovic V., Zivanovic J., Trifunovic S., Ristic N., Milosevic V., Sosic-Jurjevic B. Age-related changes in calcitonin-producing thyroid C-cells of male Wistar rats. *Microscopy and Microanalysis*. 2022; 28 (5): 1687-1695. doi: 10.1017/S1431927622000721
 9. Vazquez-Roman V., Fernandez-Santos J.M., Martin-Lacave I. C-cell differentiation in the wall of an aberrant ultimobranchial sinus in the thyroid gland of an old rat. *Vet Med Sci*. 2023; 9 (2): 876-883. doi: 10.1002/vms3.998
 10. Calvert R. Structure of rat ultimobranchial bodies after birth. *Anat. Rec*. 1975; 181 (3): 561-579. doi: 10.1002/ar.109181030

УДК 616.127-005.8

М. Альнасер¹, И.В. Сычев², О.И. Шепелева¹, Л.Н. Гончарова¹¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ КРАТКОСРОЧНЫХ СТРАТИФИКАЦИОННЫХ ШКАЛ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И ПРОВЕДЕНИЕМ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Острый коронарный синдром (ОКС) является наиболее часто встречающейся патологией среди сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому для снижения смертности от острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) регламентирована тактика ведения данной группы больных на всех этапах оказания экстренной помощи с рекомендацией проведения реваскуляризации методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Первичное ЧКВ является одним из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца [1].

Ведение пациентов ОКСпST в большей степени зависит от риска развития неблагоприятного исхода, развивающегося в первые сутки возникновения инфаркта миокарда (ИМ), что требует раннего определения краткосрочного прогноза. Для оценки риска развития неблагоприятного исхода у пациентов ОКС с проведением ЧКВ на основании Рекомендаций по реваскуляризации миокарда, разработанных Европейским обществом кардиологов, Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов и Европейской ассоциацией чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств, используют следующие шкалы прогноза риска: NCDR CathPCI, ACEF, Euro Score II, SYNTAX [2].

В то же время необходимо отметить, что, несмотря на предложенные прогностические шкалы, остаётся окончательно нерешённой проблема оценки прогноза развития фатальных осложнений у больных ОКС с проведением ЧКВ.

Неоднозначность полученных результатов прогнозирования риска развития летального исхода в ранний период ИМ связана не только в отсутствии данных сравнения эффективности прогнозирования шкал, рекомендованных для данной ситуации, но и в необходимости учитывать специфические факторы, способствующие

увеличению риска неблагоприятного исхода ЧКВ при ОКС.

По данным литературных источников имеется незначительное количество исследований по сравнению эффективности имеющихся моделей прогноза риска наступления неблагоприятных событий у больных ОКСпST с ЧКВ, поэтому актуальным остаётся выбор оптимальной шкалы, отличающейся высокой прогностической значимостью, и, как следствие, высокой чувствительностью и специфичностью у больных, в частности проживающих на территории Республики Мордовия.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность краткосрочных стратификационных моделей риска шкал NCDR CathPCI, CADILLAC, ACEF, Euro Score II, SYNTAX у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выявления наиболее оптимальной шкалы, определяющей степень риска развития ранних осложнений у больных ОКС, в течение пяти лет (с 2017 по 2022 год) на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Мордовия «Мордовская Республиканская центральная клиническая больница» проводилась выборка больных с правильным диагнозом «Острый коронарный синдром». Особенностью данного отбора является проведение первичного ЧКВ во время госпитализации пациента в стационар.

© М. Альнасер, И.В. Сычев, О.И. Шепелева, Л.Н. Гончарова, 2023

© Университетская Клиника, 2023

Критерии включения: ОКСпСТ с ЧКВ в первые сутки госпитализации.

Критерии невключения: пациент с ОКС без проведения ЧКВ, ОКС с ЧКВ, но реваскуляризация проведена методом АКШ, а также наличие миокардита, перикардита, нарушения ритма, не связанные с ОКС.

Критерии исключения: отсутствие согласия принять участие в исследовании, несоблюдение режима лечения и обследования.

Диагноз ОКСпСТ на момент проведения исследования устанавливали в соответствии с протоколами «Европейских рекомендаций по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ» [3].

В дальнейшем на основании клинических признаков (болевого синдром ишемического генеза в грудной клетке, возникший в покое, продолжительностью более 20 минут), электрокардиографических признаков (элевация сегмента ST с амплитудой $>0,2$ мВ в двух или более соседних отведениях с V1 по V3 и с амплитудой $>0,1$ мВ в других отведениях), биохимических показателей (повышение уровней маркеров некроза миокарда – сердечного тропонина T в сыворотке крови) и патологических характеристик этого заболевания диагноз ОКСпСТ переводили в клинический диагноз «Острый ИМ с подъемом сегмента ST». Все варианты локализаций острого ИМпСТ относились к ИМ первого типа.

Учитывая критерии включения и невключения, в данное исследование вошло 342 пациента ОКСпСТ (мужчин 75,4% $n=258$, женщин 24,6% $n=84$). Средний возраст данных больных $61,3 \pm 9,5$ год. Женщины были достоверно старше – $65,9 \pm 9,96$ лет (диапазон от 51 года до 77 лет с медианой 69 лет) больных мужского пола, средний возраст которых составил $59,8 \pm 9,04$ лет с диапазоном возраста от 33 до 83 лет с медианой возраста 61 год.

При поступлении проводился сбор и анализ субъективных и объективных данных, оценивались данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Также для данных пациентов был рассчитан риск развития фатальных осложнений согласно шкал NCDR CathPCI, CADILLAC, ACEF, Euro Score II и SYNTAX.

Все пациенты в первые сутки получали терапию согласно стандарту ведения больных ОКС с проведением первичного ЧКВ [4].

В течение 30 дней от момента развития ОКС проводился мониторинг состояния пациентов с регистрацией развития летального исхода. Анализ амбулаторного этапа включал данные первичного звена и данные телефонного опроса по программе ОКС.

За время проведения исследования было зарегистрировано 20 пациентов с летальным исходом, которые поступили с диагнозом ОКСпСТ (5,8%) и кому было проведено ЧКВ. Все летальные исходы наступили в течение первых 10 дней с момента госпитализации больных ОКС. В дальнейшем за период 30 дней от развития ИМ летальных исходов не наблюдалось.

Средний возраст пациентов ОКСпСТ с фатальным исходом составил $70,1 \pm 8,45$ лет (минимум – 55 лет, максимум – 82 лет), из них 13 (65%) пациентов женского пола (средний возраст $71,7 \pm 10,08$ год (диапазон составил 64–82 года) и 7 (35%) мужского пола, средний возраст $67,2 \pm 7,61$ лет (минимум – 55 лет, максимум – 76 лет).

Причинами смерти данных пациентов явились: кардиогенный шок (75%), разрыв межжелудочковой перегородки (5%), тромбоэмболия легочной артерии (15%), тромбоз стента (5%).

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (протокол №40 от 17.06.2017 г.). Все участники дали письменное информированное добровольное согласие на проведение обследования до начала исследования.

Полученные результаты были обработаны при помощи программы StatSoft Statistica 10.0. Для оценки нормальности распределения количественных данных были применены расчётные методы (критерий Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка). С учётом нормальности распределения количественных данных, для анализа межгрупповых различий количественных признаков была использована описательная статистика с использованием t-критерия Стьюдента и рангового U-критерия Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Для выявления различий частот значений качественных показателей между группами и оценки их статистической значимости был применен критерий χ^2 , при небольшом количестве наблюдений был рассчитан точный критерий Фишера. Для оценки прогностической значимости вышеуказанных шкал было рассчитана чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Результаты считались достоверными при уровне значимости (p) $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам, поступившим с диагнозом ОКСпСТ и ЧКВ, была проведена оценка степени риска развития фатальных осложнений по прогностическим шкалам EuroScore II, ACEF, NCDR CathPCI, CADILLAC, SYNTAX.

В таблице 1 представлено распределение пациентов ОКСпСТ по степени риска в зависимости от полученных данных при поступлении в стационар. Количество пациентов, отнесённых к высокому риску при поступлении с учётом критериев, представленных в каждой шкале, выявило незначительный разброс в процентном соотношении шкал CADILLAC 25,1%, ACEF 24,3, SYNTAX 21,9% и EuroScore II 20,7%, относительно шкалы NCDR CathPCI, где к высокому риску отнесено только 7,9% (n=27) пациентов ОКСпСТ. Неоднозначно были оценены больные, отнесённые к среднему риску. Наиболее жёсткие критерии по оценке среднего риска оказались у шкалы SYNTAX и у шкалы CADILLAC, где только 10,8% (n=37) и 19,3% (n=66) больных были отнесены к данному риску соответственно. 57,9% пациентов были включены в категорию среднего риска по шкале NCDR CathPCI. Шкалы EuroScore II и ACEF показали сопоставимые данные по количеству пациентов, отнесенных к среднему риску.

Рассматривая количество больных с летальным исходом относительно выявленного риска при поступлении необходимо отметить, что все больные ОКСпСТ, получившие фатальные осложнения по шкалам EuroScore II, SYNTAX и CADILLAC, были отнесены к высокому риску. По результатам шкалы ACEF 75% больных с фатальным исходом описаны как пациенты с высоким риском, остальные 25% больных с летальным исходом при поступлении оценены как пациенты

со средним риском. По шкале NCDR CathPCI 50% больных с фатальным исходом были отнесены при поступлении к высокому риску, остальные 50% к среднему риску.

Учитывая несоответствие пациентов ОКСпСТ между степенью риска, определённой при поступлении, и количеством больных, получивших фатальные осложнения, был проведён анализ чувствительности и специфичности данных краткосрочных прогностических шкал (табл. 2.).

Показатели, представленные в таблице 2, показывают высокую чувствительность и специфичность шкал SYNTAX, EuroScore II и CADILLAC у больных ОКСпСТ с проведением ЧКВ, что подтверждается соотношением выявленных больных с высоким риском и с фатальным исходом. Результаты шкалы ACEF имеют практически равнозначные значения чувствительности и специфичности, но не отражают высокие значения. Что же касается шкалы NCDR, то данная шкала обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью у больных ОКСпСТ с ЧКВ.

Таким образом, в ходе проведённого исследования выявлено, что наиболее высокой чувствительностью и специфичностью у больных ОКСпСТ с проведением ЧКВ по прогнозу развития фатальных осложнений в ранние сроки развития ИМ обладают три шкалы, в частности, шкала SYNTAX проявила самые высокие показатели чувствительности и специфичности. Полученные результаты по данной шкале совпадают

Таблица 1.

Распределение больных с ОКСпСТ с ЧКВ по степени стратификации риска согласно прогностических краткосрочных шкал

Риск	EuroScore II	ACEF	NCDR CathPCI	CADILLAC	SYNTAX
Высокий	20,7% n=71	24,3% n=83	7,9% n= 27	25,1% n=86	21,9% n=75
Средний	30,4% n=104	30,7% n=105	57,9% n= 198	19,3% n=66	10,8% n=37
Низкий	48,9% n=167	45,0% n= 154	34,2% n=117	55,6% n=190	67,3% n=230

Таблица 2.

Сравнительный анализ шкал по чувствительности и специфичности у больных ОКСпСТ с ЧКВ

Шкалы	Se	Sp	X ² /p
EuroScore II	1,0	0,838	*<0,001
ACEF	0,750	0,676	9,436/<0,05
NCDR	0,5	1,0	36,549/<0,01
CADILLAC	1,0	0,757	*<0,001
SYNTAX	1,0	0,946	*<0,001

Примечание: * – p соответствует точному критерию Фишера

с европейскими рекомендациями по лечению и диагностике ОКС и реваскуляризации, где шкала SYNTAX рекомендована, как доминирующая шкала по оценке риска развития осложнений с коронарными заболеваниями и выбора тактики хирургического вмешательства у больных с множественными сосудистыми поражениями [1].

Также полученные данные в ходе проведенного исследования относительно шкалы SYNTAX у больных ОКСпСТ с ЧКВ, получили подтверждение с данными мета-анализа представленной статьи В.С. Григорьева с соавт. по эффективности данной шкалы в краткосрочный период оценки риска развития фатальных осложнений [5].

Что касается EuroSCORE II по оценке эффективности прогноза развития ранних осложнений у больных ОКСпСТ с ЧКВ, то полученные данные совпадают с результатами исследований, где выявлена высокая эффективность и надежность в оценке риска при хирургических вмешательствах на сердце в различных популяциях [6].

Третья шкала, показавшая высокую чувствительность и специфичность у больных ОКС с ЧКВ в плане прогноза оценки развития ранних

фатальных осложнений, является шкала CADILLAC. Данная шкала основана на исследовании Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications. Шкала CADILLAC разработана для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования смертельного исхода у больных ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ [7]. Имеются исследования оценивающие эффективность шкалы CADILLAC у данной категории больных, но также имеются работы, где данная шкала продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с другими моделями, такими как TIMI ST-segment elevation (2000 год), в прогнозировании выживаемости в течение первых 30 дней после инцидента [8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование по выявлению наиболее высокой чувствительности и специфичности прогностической значимости оценки риска развития ранних фатальных осложнений у больных ОКСпСТ с проведением ЧКВ показало преобладание полученных результатов у шкал SYNTAX, EuroScore II и CADILLAC относительно шкал ACEF и NCDR для данной категории больных.

М. Альнасер¹, И.В. Сычев², О.И. Шепелева¹, Л.Н. Гончарова¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ КРАТКОСРОЧНЫХ СТРАТИФИКАЦИОННЫХ ШКАЛ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И ПРОВЕДЕНИЕМ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Острый коронарный синдром (ОКС) является наиболее часто встречающейся патологией среди кардиоваскулярных заболеваний. Одним из наиболее эффективных методов лечения данной патологии является проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Ведение пациентов ОКСпСТ в большей степени зависит от риска развития неблагоприятного исхода, развивающегося в первые сутки возникновения инфаркта миокарда (ИМ), что требует раннего определения краткосрочного прогноза.

Актуальным остаётся выбор оптимальной шкалы, отличающейся высокой прогностической значимостью, и, как следствие, высокой чувствительностью и специфичностью у больных ОКСпСТ с ЧКВ, в частности проживающих на территории Республики Мордовия.

В данное исследование вошло 342 пациента ОКСпСТ (мужчин 75,4% n=258, женщин 24,6% n=84). Средний возраст данных больных 61,3±9,5 год. Женщины были достоверно старше – 65,9±9,96 лет больных мужского пола, средний возраст которых составил 59,8±9,04 лет. Наряду с общепринятыми методами обследования, все пациенты ОКСпСТ с ЧКВ прош-

ли анкетирование по оценке степени риска развития краткосрочных фатальных осложнений согласно шкал NCDR CathPCI, CADILLAC, ACEF, Euro Score II и SYNTAX. Количество пациентов, отнесённых к высокому риску при поступлении с учётом критериев, представленных в каждой шкале, выявило незначительный разброс в процентном соотношении шкал CADILLAC 25,1%, ACEF 24,2%, SYNTAX 21,9% и EuroScore II 20,7%, относительно шкалы NCDR CathPCI- 7,9%. За время проведения исследования было зарегистрировано 20 пациентов с летальным исходом, которые поступили с диагнозом ОКСпСТ (5,8%) и кому было проведено ЧКВ. Все летальные исходы наступили в течение первых 10 дней с момента госпитализации больных ОКС. Средний возраст пациентов ОКСпСТ с фатальным исходом составил 70,1±8,45 лет (минимум – 55 лет, максимум – 82 года), из них 13 (65%) пациентов женского пола (средний возраст 71,7±10,08 год (диапазон составил 64-82 года) и 7 (35%) мужского пола, средний возраст 67,2±7,61 лет (минимум – 55 лет, максимум – 76 лет). Причинами смерти данных пациентов явились: кардиогенный шок (72%), разрыв межжелудочковой перегородки (5%), тромбоз ле-

гочной артерии (15%), тромбоз стента (8%). При анализе чувствительности и специфичности развития ранних фатальных осложнений у больных ОКС/СТ с ЧКВ показали высокую чувствительность и специфичность шкалы SYNTAX (Se 1,0 Sp 0,946), EuroScore

II (Se 1,0 Sp 0,833) и CADILLAC (Se 1,0 Sp 0,756), относительно шкал ACEF (Se 0,750 Sp 0,676) и NCDR (Se 0,50 Sp 1,0).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, NCDR, CADILLAC, ACEF, Euro Score II, SYNTAX.

M. Alnaser¹, I.V. Sychev², O.I. Shepeleva¹, L.N. Goncharova¹

¹FSBEI HE «N.P. Ogarev National Research Mordovia State University», Saransk

²FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» MOH Russia, Moscow

ANALYSIS OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SHORT-TERM STRATIFICATION SCALES, USED IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-ELEVATION AND MYOCARDIAL INFARCTION (STEMI) AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Acute coronary syndrome (ACS) is the most common pathology among cardiovascular diseases. One of the most effective methods of treating this pathology is primary PCI. The management of ACS with ST-segment elevation patients is more dependent on the risk of an adverse outcome developing on the first day of myocardial infarction (MI), which requires early determination of the short-term forecast. The choice of the optimal scales, which is characterized by high prognostic significance, and, as a result, high sensitivity and specificity in patients with PCI, in particular those living in the Republic of Mordovia.

This study included 342 patients with ACS with ST-segment elevation (75.4% n=258 males, 24.6% n=84 females). The average age of these patients was 61.3±9.5 years. The women were significantly older – 65.9±9.96 years of male patients, the average age of which was 59.8±9.04 years. Along with the generally accepted methods of examination, all patients with PCI underwent a questionnaire to assess the degree of risk of developing short-term fatal complications according to scales NCDR CathPCI, CADILLAC, ACEF, Euro Score II и SYNTAX. Number of patients classified as high-risk at admission based on the criteria presented in each scale, revealed a slight variation in the percentage of scale CA-

DILLAC 25,1%, ACEF 24,2%, SYNTAX 21,9% и EuroScore II 20,7%, relatively scale NCDR CathPCI- 7,9%. During the study period, there were 20 patients with fatal outcome who were admitted with the diagnosis of ACS with ST-segment elevation (5.8%) and who underwent PCI. All deaths occurred within the first 10 days of hospitalization of ACS patients. The average age of fatal ACS with ST-segment elevation patients was 70.1±8.45 years (minimum – 55 years, maximum – 82 years), including 13 (65%) female patients (mean age 71.7±10.08 years (range was 64 – 82 years) and 7 (35%) male patients, mean age 67.2±7.61 years (minimum – 55 years, maximum – 76 years). The causes of death in these patients were cardiogenic shock (72%), interventricular septal rupture (5%), pulmonary embolism (15%), and stent thrombosis (8%). When analyzing the sensitivity and specificity of the development of early fatal complications in ACS with ST-segment elevation patients with PCI, we showed high sensitivity and specificity of the SYNTAX scale (Se 1.0 Sp 0.946), EuroScore II (Se 1.0 Sp 0.833) and CADILLAC (Se 1.0 Sp 0.756), relative to the scale ACEF (Se 0.750 Sp 0.676) and NCDR (Se 0.50 Sp 1.0) .

Key words: acute coronary syndrome, Scales NCDR CathPCI, CADILLAC, ACEF, Euro Score II и SYNTAX.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019; 40 (2): 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
2. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014; 35 (37): 2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
3. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39 (2): 119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
4. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации

REFERENCES

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019; 40 (2): 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
2. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014; 35 (37): 2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
3. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39 (2): 119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
4. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu. i dr. Ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii 2020. Rossiis-

2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103
5. Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств. Креативная кардиология. 2019; 13 (2): 159-72. doi: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172
 6. Paparella D., Guida P., Di Eusanio G. et al. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46 (5): 840-848. doi:10.1093/ejcts/ezt657
 7. Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A. et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 346 (13): 957-966. doi: 10.1056/NEJMoa013404
 8. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (9): 1397-1405. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.041
 9. Sato T., Saito Y., Matsumoto T. et al. Impact of CADILLAC and GRACE risk scores on short- and long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction *J of Cardiol.* 2021; 78 (3): 201-205. doi: 10.1016/j.jcc.2021.04.005
 5. Grigor'ev V.S., Petrosyan K.V., Abrosimov A.V. Anatomicheskaya shkala otsenki riska SYNTAX Score – instrument opredeleniya tyazhesti porazheniya koronar-nogo rusla i prognozirovaniya iskhodov endovaskulyarnykh vmeshatel'stv. *Kreativnaya kardiologiya.* 2019; 13 (2): 159-72 (in Russian). doi: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172
 6. Paparella D., Guida P., Di Eusanio G. et al. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46 (5): 840-848. doi:10.1093/ejcts/ezt657
 7. Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A. et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 346 (13): 957-966. doi: 10.1056/NEJMoa013404
 8. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (9): 1397-1405. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.041
 9. Sato T., Saito Y., Matsumoto T. et al. Impact of CADILLAC and GRACE risk scores on short- and long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction *J of Cardiol.* 2021; 78 (3): 201-205. doi: 10.1016/j.jcc.2021.04.005

УДК 616-001-002.3-06:616.432+616.45

А.И. Фабер, А.Д. Есаулов, С.Е. Золотухин, Л.П. Линчевская, Т.И. Марченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Несмотря на достигнутые успехи при лечении пострадавших в начальном периоде травматической болезни (при шоке), летальность в постшоковом ее периоде остается по-прежнему высокой [3, 10-12]. Такой уровень летальности обусловлен развитием полиорганной недостаточности, а также различными гнойно-воспалительными осложнениями, в первую очередь, легких, поврежденных внутренних органов и покровных тканей [1, 2, 12]. Показано, что при легком течении ТБ различные осложнения возникают примерно у 50–60% пострадавших, при течении средней тяжести – у 80%, а при тяжелом – практически у всех [12].

В механизмах, направленных на восстановление целостности организма при тяжелой механической травме большое значение играет гипоталамо-гипофизарно – надпочечниковая система (ГНС) [4-6]. В настоящее время нарушение функционирования этой системы при развитии гнойно-воспалительных осложнений в постшоковом периоде травматической болезни изучено недостаточно, что сдерживает разработку новых средств и методов их профилактики и лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление механизмов расстройств функционирования ГНС при развитии гнойно-воспалительных осложнений с шоковым несмертельным и нешоковым типом посттравматической реакции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 66 белых беспородных крысах обоего пола половозрелого возраста весом 220-240 г. Все животные содержались на стандартном рационе и свободном доступе к пище и воде в условиях вивария. Тяжелую механическую травму моделировали путем дозированного воздействия на два бедра крысы электромагнитным ударником силой 250 Н/см² в количестве 50 ударов [6]. Индивидуальную реак-

тивность организма в динамике посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного С.Е. Золотухиным метода измерения кожно-гальванического рефлекса [6]. На основании значений электропроводности кожи в динамике 4-х часов дифференцировали 3 типа посттравматической реакции.

Первый тип – «шоковый смертельный». У крыс с этим типом развивался травматический шок, подтверждаемый данными величины АД, ЧСС и частоты дыхания. Продолжительность жизни животных не превышала суток (18,2±3,1 ч). Шоковый смертельный тип обычно регистрировали с частотой 40%.

Второй тип посттравматической реакции – «шоковый несмертельный». Травматический шок у крыс с таким типом развивался, но его тяжесть была меньше по сравнению группой животных, в которой имел место первый тип реакции. Продолжительность жизни животных с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции была в пределах 2-3 суток (60,0±5,4 ч). Крысы погибали от развития «шокового легкого» и пневмонии. Частота регистрации животных с указанным типом реагирования составляла 30%.

Третий тип реагирования животных на тяжелый механический фактор – «нешоковый», т.к. шок у животных этой группы не развивался. Продолжительность жизни у травмированных крыс находилась в пределах 4-5 суток (106,0±10,2 ч). Их гибель была связана с развитием гнойно-септических осложнений, вследствие инфицирования травмированных тканей. Частота развития нешокового типа у животных с моделируемой патологией была равна 30%.

Выполнено 7 серий опытов по 8 крыс в каждой. В этих сериях моделировали тяжелую механическую травму. 10 крыс было использовано

в качестве контроля. В исследовании после моделирования травмы и типирования ее течения отбирали только крыс, у которых развивался нешоковый и шоковый несмертельный тип посттравматической реакции.

Животных с шоковым несмертельным типом этой реакции забивали методом декапитации через 6 часов (1-я серия), 24 часа (2-я серия) и 48 часов (3-я серия) после травмы. Крыс с нешоковым типом посттравматической реакции забивали соответственно в срок 6 (4-я серия), 24 (5-я серия), 48 (6-я серия) и 72 часа (7-я серия) после травмы.

Функциональное состояние ГНС определяли по следующим методикам: кортикотропин-реализующий фактор (КРФ) – путем биологического тестирования по методу Arimura в модификации Ельского В.Н. и соавт. [4]; АКТГ – радиоиммунным, 11-ОКС в надпочечниках по de Моог в модификации Панкова Ю.В. [7]; биосинтез и содержание кортикостероидов в тканях осуществляли методом тонкослойной хроматографии [6].

Животных выводили из эксперимента путем декапитации. В соответствии с положениями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), каждое животное перед декапитацией наркотизировали эфиром. Декапитацию вы-

полняли с помощью стандартного гильотинного устройства.

При статистической обработке результатов оценивали характер распределения признака, рассчитывали среднюю арифметическую, стандартную ошибку. Для оценки различий средних величин при нормальном распределении выборочных совокупностей использовали t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели функции ГНС у крыс групп контроля, шокового несмертельного и нешокового типов посттравматической реакции представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из полученных данных, функциональная активность ГНС в центральном и периферическом ее звеньях повышалась, достигая максимальных значений к 6 часам, а затем снижались. У крыс с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции максимальное угнетение активности этой системы наступало к 48 часам, а у крыс с нешоковым типом – к 72 часам.

Содержание КРФ в гипоталамусе было повышенным на 41% ($p < 0,05$) к 6 часу травматического процесса у крыс с нешоковым типом посттравматической реакции и не изменялось при шоковом несмертельном. Однако, раннее снижение КРФ в гипоталамусе было сильнее, наоборот, при шоковом несмертельном типе.

Таблица 1.

Показатели функции ГНС в контроле и в динамике шокового несмертельного и нешокового типов посттравматической реакции ($M \pm m$)

Показатели, ед	Контроль	Тип посттравматической реакции						
		шоковый несмертельный			нешоковый			
		время после травмы, час			время после травмы, час			
		6	24	48	6	24	48	72
КРФ в гипоталамусе, у.е.	2293,0 ±28,4	2537,0 ±22,8	1634,0 ±23,7 [#]	898,8 ±17,4 ^Δ	2396,0 ±29,7 ^Δ	1872,0 ±16,8 ^Δ	934,0 ±18,4 ^{Δ&§}	639,0 ±15,1 [∞]
АКТГ плазмы крови, пмоль/л	42,2 ±1,9	81,5 ±3,9 [*]	74,6 ±2,7 [*]	64,3 ±2,8 [#]	67,3 ±2,2 [#]	62,3 ±2,4 ^Δ	54,4 ±1,9 ^{Δ&∞}	32,4 ±1,6 ^{Δ&∞}
Кортикостерон плазмы крови, пмоль/л	329,8 ±26,3	1617,0 ±73,8 [*]	1034,0 ±41,7 [#]	834,0 ±22,2 ^Δ	1219,0 ±71,7 ^Δ	1428,0 ±68,5 ^Δ	733,0 ±24,6 ^{Δ&§}	524,0 ±23,3 [∞]
Альдостерон плазмы крови, пмоль/л	0,84 ±0,06	2,73 ±0,21 [*]	2,62 ±0,18 [*]	1,59 ±0,14 ^Δ	1,58 ±0,13 ^Δ	2,43 ±0,21 ^{Δ&}	2,01 ±0,09 ^Δ	0,92 ±0,02 ^{#∞}

Примечание: * – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); # – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 6 часов шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); Δ – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 24 часа шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); Δ – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 48 часов шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); & – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 6 часов нешокового типа ($p < 0,05$); § – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 24 часа нешокового типа ($p < 0,05$); ∞ – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 48 часов нешокового типа ($p < 0,05$).

Концентрация АКТГ в плазме крови также имела максимальные значения при обоих типах посттравматической реакции в начале травмы, причем выраженность этой концентрации была больше у животных с шоковым несмертельным типом. На 6-ом, 24-ом и 48-ом часе ее значения превышали контроль на 93%, 77% и 52% соответственно. Обращало на себя внимание то, что у крыс с нешоковым типом посттравматической реакции через 72 часа после нанесения травмы величина АКТГ снижалась и была на 23% меньше, чем в контроле ($p < 0,05$).

Кортикостерон и альдостерон, характеризующие глюкокортикоидную и минералокорти-

коидную функцию надпочечников, были повышенными в плазме крови на этапах 6-и, 24-х и 48-и часов, причем величина указанных гормонов превышала соответствующие значения контроля в 2-5 раз. Величина суммарных глюкокортикоидов (11-ОКС) в надпочечниках была на высоком уровне на всем протяжении этапов наблюдения. Биосинтез глюко- и минералокортикоидов в тканях надпочечников оставался высоким при разных типах посттравматической реакции только на этапе 6-и и 24-х часов. Дальше он снижался. Обращало на себя внимание то, что минералокортикоидная функция надпочечников истощалась раньше, чем глюкокортикоидная. К

Таблица 2.

Изменение содержания и биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках, содержания кортикостероидов в тканях печени и почек в контроле и в динамике шокового несмертельного и нешокового типов посттравматической реакции ($M \pm m$)

Иммунологические показатели, ед	Контроль	Тип посттравматической реакции						
		шоковый несмертельный			нешоковый			
		время после травмы, час			время после травмы, час			
		6	24	48	6	24	48	72
Содержание 11-ОКС в надпочечниках, мкг/г	2115,0 ±19,8	7217,0* ±29,2*	5394,0# ±44,1#	3927,0 ^Δ ±36,7 ^Δ	5634,0 ^Δ ±23,8 ^Δ	5231,0 ^Δ ±33,7 ^Δ	4113,0 ^{Δ&§} ±30,4 ^{Δ&§}	2629,0 ^{Δ&∞} ±81,5 ^{Δ&∞}
Биосинтез кортикостерона в надпочечниках, мкг/100мг/час	2,62 ±0,17	8,21* ±0,57*	5,04# ±0,33#	1,51 ^Δ ±0,09 ^Δ	7,25 ^Δ ±0,39 ^Δ	5,33 ^{Δ&} ±0,38 ^{Δ&}	2,86 ^{Δ&§} ±0,26 ^{Δ&§}	0,94 ^{Δ&∞} ±0,06 ^{Δ&∞}
Биосинтез альдостерона в надпочечниках, мкг/100мг/час	0,93 ±0,06	1,59* ±0,08*	0,91# ±0,07#	0,43 ^Δ ±0,07 ^Δ	1,18 ^Δ ±0,07 ^Δ	1,03 ^Δ ±0,04 ^Δ	0,533 ^Δ ±0,04 ^Δ	0,31 ^Δ ±0,02 ^Δ
Содержание кортикостерона в митохондриях печени, мкг/г ткани	0,038 ±0,004	0,031 ±0,005	0,025* ±0,002*	0,021 [#] ±0,002 [#]	0,034 ^Δ ±0,003 ^Δ	0,028 ±0,004	0,021 ^{#&} ±0,002 ^{#&}	0,018 ^{Δ&§} ±0,003 ^{Δ&§}
Содержание альдостерона в митохондриях печени, мкг/г ткани	0,025 ±0,003	0,030 ±0,004	0,024 ±0,003	0,021 ±0,003	0,033 ^Δ ±0,004 ^Δ	0,029 ±0,003	0,022 ^{&} ±0,006 ^{&}	0,017 ^{#&§} ±0,005 ^{#&§}
Содержание кортикостерона в митохондриях почек, мкг/г ткани	0,070 ±0,008	0,066 ±0,008	0,031* ±0,004*	0,009 ^Δ ±0,0007 ^Δ	0,060 ^Δ ±0,005 ^Δ	0,034 ^{#&} ±0,004 ^{#&}	0,027 ^{#&§} ±0,003 ^{#&§}	0,008 ^{Δ&∞} ±0,0009 ^{Δ&∞}
Содержание альдостерона в митохондриях почек, мкг/г ткани	0,050 ±0,009	0,030 ±0,008*	0,010* ±0,007*	0,008 [#] ±0,0005 [#]	0,043 ^Δ ±0,006 ^Δ	0,035 ^Δ ±0,004 ^Δ	0,021 ^{Δ&§} ±0,003 ^{Δ&§}	0,009 ^{#&∞} ±0,0002 ^{#&∞}

Примечание: * – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); # – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 6 часов шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); Δ – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 24 часа шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); Δ – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 48 часов шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); & – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 6 часов нешокового типа ($p < 0,05$); § – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 24 часа нешокового типа ($p < 0,05$); ∞ – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 48 часов нешокового типа ($p < 0,05$).

24-м часам уровень альдостерона достигал значения контрольных величин, а далее был сниженным при развитии обеих типов посттравматической реакции на 45% ($p < 0,05$).

Указанные изменения в звеньях ГНС свидетельствовали о том, что при тяжелой механической травме гипоталамус, гипофиз и надпочечники синтезировали в максимальном объеме КРФ, АКТГ, глюко – и минералокортикоиды. Интенсивность синтеза была выше у крыс с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции. Однако, у крыс с этим типом раньше происходило и истощение синтеза этих гормонов. Биосинтез минералокортикоидов в надпочечниках у крыс с обеими типами посттравматической реакции нарушался раньше, чем глюкокортикоидов. Явное истощение гормонов центрального звена ГНС проявлялось только у крыс с нешоковым типом посттравматической реакции к 72-у часу процесса.

Исследование содержания кортикостерона и альдостерона, проведенные в тканях печени и почек, характеризовали степень использования этих гормонов соответствующими тканями. К 6-и часам после травмы уровень кортикостерона и альдостерона у крыс с двумя типами посттравматической реакции не отличался от уровня контроля. С 24-х часов происходило постепенное снижение утилизации этих гормонов. В наибольшей степени утилизация гормонов была у крыс с нешоковым типом посттравматической реакции на последнем этапе исследования гормонов. В тканях печени использование кортикостерона уменьшалось на 53% ($p < 0,05$), а альдостерона на 40% ($p < 0,05$). В тканях почек нарушение использования глюко – и минералокортикоидов было выражено еще сильнее: на 89% ($p < 0,05$) и 82% ($p < 0,05$) соответственно типу гормонов. Нарушение утилизации гормонов периферическими тканями говорило о наличии в них глубоких метаболических расстройств, особенно в энергетической сфере, за которую отвечают митохондрии. Более выраженные нарушения, приходящиеся на ткани почек, свидетельствовали, видимо, о сохраняющемся перераспреде-

лении кровотока в пользу жизненно более важных органов – сердца, легких, печени – в ущерб тканей почек, кишечника, мышц и кожи. Печень раньше переставала метаболизировать глюкокортикоиды, чем минералокортикоиды. Ткани почек – в равной степени прекращали метаболизировать, и кортикостерон и альдостерон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При развитии гнойно-воспалительных осложнений у крыс с разными типами посттравматической реакции (шоковым несмертельным и нешоковым) функция ГНС изменялась поэтапно. Сначала наблюдалось усиление ее активности, а потом ослабление, которое продолжалось до смерти животных (фаза истощения по Г. Селье). У крыс с шоковым несмертельным типом реакции фаза усиления была более выражена, чем у крыс с нешоковым типом реакции, и они умирали раньше. Второй тип реакции, который характеризовался более длительным сроком жизни, был более энергоэффективным для животных.

Нарушения в работе ГНС затрагивали как центральное звено – гипоталамус и гипофиз, так и периферическое звено – надпочечники. Первыми проявлялись изменения на уровне гипоталамуса и синтеза минералокортикоидов, а потом на уровне синтеза глюкокортикоидов в надпочечниках. Концентрация кортикостерона и альдостерона в крови оставалась высокой как из-за повышенной активности центрального звена ГНС, так и из-за снижения утилизации стероидных гормонов тканями периферии. Степень утилизации глюко – и минералокортикоидов этими тканями различалась. Скорее всего, наибольшее нарушение утилизации гормонов происходило при сильной централизации кровообращения в этих органах. Основным фактором нарушения регуляции функций ГНС было исчерпание синтеза КРФ и АКТГ в центральном звене ГНС. Можно предположить, что стимуляция центральных частей ГНС с помощью фармакологических препаратов будет способствовать продлению жизни травмированных животных.

А.И. Фабер, А.Д. Есаулов, С.Е. Золотухин, Л.П. Линчевская, Т.И. Марченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Исследования выполнены с целью установления механизмов расстройств функционирования ГНС при развитии гнойно-воспалительных осложнений у

крыс с шоковым несмертельным и нешоковым типом посттравматической реакции. Установлено, что нарушение функционирования ГНС проявляется как в

центрального звена – на уровне гипоталамуса и гипофиза, так и на уровне периферии – в надпочечниках. Раньше всего изменения обнаруживаются на уровне гипоталамуса и биосинтеза минералокортикоидов, а затем глюкокортикоидов в надпочечниках. Уровень кортикостерона и альдостерона в плазме крови сохраняется на высоком уровне как за счет высокой активности центрального звена ГГНС, так и в результате нарушения утилизации стероидных гормонов тка-

нями периферии. Степень утилизации глюко- и минералокортикоидов этими тканями различна. Следует ожидать, что активация центральных отделов ГГНС с помощью фармакологических средств будет способствовать увеличению продолжительности жизни травмированных животных.

Ключевые слова: травма, осложнения, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

A.I. Faber, A.D. Esaulov, S.E. Zolotukhin, L.P. Linchevskay, T.I. Marchenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

FUNCTIONING OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM IN THE PROCESS OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF TRAUMATIC DISEASE

Researches are executed with the purpose of establishment of mechanisms of disorders of functioning of the hypothalamohypophysial suprarenal system at development of pyoinflammatory complications for rats with the shock survivable and unshock type of posttraumatic reaction. The violation of functioning of hypothalamohypophysial suprarenal system developed in a central link – at the level of hypothalamus and hypophysis and at the level of periphery – in adrenals. Before all change revealed at the level of hypothalamus and biosynthesis of mineralocorticoids, and then glycocorticoids in adrenals. The level of corticosterone and aldosterone in plasma of

blood is saved like high level because of the high activity of central link of hypothalamohypophysial suprarenal system and as a result of violation of utilization of steroid hormones by the tissues of periphery. The degree of utilization of glycocorticoids and mineralocorticoids is different these tissues. It is necessary to expect that activating of central parts of hypothalamohypophysial suprarenal system with the pharmacological facilities will assist the increase of life-span of trauma animals.

Key words: trauma, complications, hypothalamohypophysial suprarenal system.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева Е.В., Степанов А.В., Смирнова О.В. Определение концентрации молекул средней молекулярной массы плазмы крови методом гель-хроматографии: методические рекомендации. СПб.; 2017. 28.
2. Новицкий В.В., Костюченко Е.А., Васильев А.В., Горбачевский С.В. Патопфизиология черепно-мозговой травмы. Патопфизиология. 2011; 8 (1): 3-12.
3. Королева И.А., Петриков А.В., Лебедева Е.В. Современные подходы к диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Вестник интенсивной терапии. 2019; 1: 5-14
4. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Т. 2. Минск; 2002. 360.
5. Ельский В.Н., Золотухин С.Е., Крюк Ю.Я., Уманский С.В., Баешко А.А. Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на этапе формирования полиорганной недостаточности при травматической болезни. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2002; 6 (2): 164-167.
6. Золотухин С.Е. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу (особливості патогенезу та обґрунтування ефективної терапії): автореф. дис. ... доктора мед. наук. Одеса; 2000. 36.
7. Красс П.М., Самсоненко Р.А., Шорин Ю.П. Секреция кортикостероидов. В кн.: Кортикостероидная регуляция водно-солевого гомеостаза. Новосибирск; 1967: 111-128.
8. Панков Ю.А., Усватова М.Я. Флуометрический метод определения 11-ОКС в плазме периферической крови. В кн.: Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. М.; 1969: 37-40.
9. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. Mt. Sinai J. Med. 2009; 76 (2): 97-104.

REFERENCES

1. Zaitseva E.V., Stepanov E.V., Smirnova O.V. Determination of the concentration of molecules of the average molecular weight of blood plasma by gel chromatography: methodological recommendations. St. Petersburg; 2017. 28 (in Russian).
2. Novitsky V.V., Kostyuchenko E.A., Vasiliev A.V., Gorbachevsky S.V. Pathophysiology of traumatic brain injury. Pathophysiology. 2011; 8 (1): 3-12 (in Russian).
3. Koroleva I.A., Petrikov A.V., Lebedeva E.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Bulletin of intensive care. 2019; 1: 5-14 (in Russian).
4. Kalashnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Vol. 2. Minsk; 2002. 360 (in Russian).
5. Yelsky V.N., Zolotukhin S.E., Hook YU., Umansky S.V., Baeshko A.A. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system at the stage of formation of multiple organ failure in traumatic disease. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2002; 6 (2): 164-167 (in Russian).
6. Zolotukhin S.E. Travmatichna hvoroba u shahtariv glibokih vugil'nih shaht Donbasu (osoblivosti patogenezu ta obruntuvannya efektyvnoi terapii): avtoref. dis. ... doktora med. nauk. Odesa; 2000. 36 (in Ukrainian).
7. Krass P.M., Samsonenko R.A., Shorin Yu.P. Sekreциja kortikosteroidov [Corticosteroid secretion]. V kn.: Kortikosteroidnaya regulyaciya vodno-solevogo gomeostaza. Novosibirsk; 1967. 111-128 (in Russian).
8. Pankov Yu.A., Usvatova M.Ya. Fluometricheskij metod opredeleniya 11-OKS v plazme perifericheskoj krvi. [The fluometric method for determining 11-ACS in peripheral blood plasma]. V kn.: Metody klinicheskoy biokhimii hormonov i mediatorov. M.; 1969. 37-40 (in Russian).
9. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain

10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01: 96. 15. URL: https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/10/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf
11. Adams Jennifer K. (Eds.) CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29 th Edition. Wayne, PA; 2019. 14.
12. Ghnewa Y.G., Fish M., Jennings A., Carter M.J., Shankar-Hari M. Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2020; 115: 10-14.
- injury. *Mt. Sinai J. Med.* 2009; 76 (2): 97-104.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01: 96. 15. URL: https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/10/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf
11. Adams Jennifer K. (Eds.) CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th Edition. Wayne, PA; 2019. 14.
12. Ghnewa Y.G., Fish M., Jennings A., Carter M.J., Shankar-Hari M. Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2020; 115: 10-14.

УДК 618.17-008.8:616.839]-053.6

И.В. Бабенко-Сорокопуд, И.В. Зубенко, И.В. Терещенко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЮНЫХ ПАЦИЕНТОК ГРУППЫ РИСКА С РАССТРОЙСТВОМ МЕНСТРУАЦИИ

Расстройство менструации (РМ) в подростковом периоде является внешним признаком начального звена патологического процесса. Девушек-подростков, приобретших опыт сексуальных контактов до совершеннолетия с фактом рискованного полового поведения (незащищенные сексуальные контакты, в т.ч. негетеросексуальные) определяют к группе риска [1]. Координация гормональной и вегетативной регуляции менструального цикла осуществляется на гипоталамическом уровне. Нарушение работы подкорковых центров, участвующих в формировании патологии менструации сказывается на качестве жизни пациенток, имея вегетативные проявления: несистемные головокружения, общую слабость, липотимии, сонливость, тошноту, метеоризм или склонность к запорам, повышенную потливость, чувство жара, гипертермию с ознобом, аллергические реакции, зуд, отеки лица, конечностей, головные боли, эмоциональную лабильность, чувство внутренней напряженности, тревогу, навязчивые мысли, страхи, диссомнии [2]. Само расстройство менструации становится сильным стрессором для организма, нарушая психический и вегетативный статус девушек и замыкая порочный круг усугубляющейся дезадаптации с высоким риском формирования патологии внутри репродуктивной системы и далеко за ее пределами [2]. Это требует совершенствования методов терапии, в том числе, немедикаментозных с учетом состояния вегетативной регуляции. В настоящее время основу лечения расстройств менструации составляют витаминно-фито терапия в циклическом режиме и/или гормональные методы, в частности, комбинированные оральные контрацептивы [3]. Для нормализации менструального цикла у девушек-подростков в качестве звена терапии приемлемым является применение физиотерапевтических методик, которые, патогенетически, позволят восстановить вегетативный баланс и корректировать расстройства менструации [4]. Актуальной и социально значимой проблемой современной гинекологии остается расстройство менструации у юных с рискован-

ной сексуальной активностью. Повышение доступности и качества медицинской помощи несовершеннолетнему населению – одна из основных задач современного здравоохранения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить исходные данные состояния вегетативной регуляции у девушек-подростков группы риска с расстройством менструации для реализации неинвазивного инструмента терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В когорту исследования было включено 257 сексуально-активных пациенток 16-18 лет (средний возраст $16,8 \pm 0,7$ лет) с гинекологическим возрастом не менее 2 лет, с РМ и фактом рискованной сексуальной активности (имели незащищенные сексуальные контакты, в т.ч. негетеросексуальные) в течение последних 6 месяцев.); контрольную группу составили 168 условно соматически здоровых сексуально-интактных девушек-подростков того же возраста. Критерии возрастного интервала выбранных групп были обусловлены основными этапами формирования репродуктивной системы.

Состояние вегетативной регуляции (СВР) оценивалось на основании классического преобразования Фурье последовательности кардиоинтервалов с помощью аппаратно-программного комплекса «ANSpro». Запись кардиоинтервалов выполнялась в течение 5 минут. Осуществлялся анализ под кривой спектральной плотности (мощность) в пределах строго определенных частотных интервалов: высокочастотного (HF), который был опосредован колебаниями вагального тонуса при дыхании и отвечал за функцию парасимпатической нервной системы, и низкочастотного (LF), который изменялся за счет механизмов регуляции сосудистого тонуса и показывал состояние симпатического звена вегета-

тивной нервной системы. Отношение мощностей данных спектров LF/HF показывало состояние симпато-парасимпатического баланса в организме обследуемых. Условиями исследования было проведение его в первой половине дня перед началом лечения. Девушки сидели на стуле в расслабленном состоянии, запись кардиоинтервалов начиналась после пятнадцатиминутного отдыха.

Для математической обработки данных применяли пакет для статистического анализа данных «STATISTICA 10.0», (StatSoft, Inc., США). При статистической обработке данных были использованы базовые методы математической статистики: описательная статистика, критерии парных и множественных сравнений. При всех процедурах статистического анализа учитывался уровень значимости (p), при этом критическим уровнем значимости считали значение 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ расстройств менструации у обследуемых выявил следующее: дисменорея (dysmenorrhea, N94.4-6, МКБ-10) у 55, олигоменорея (oligomenorrhea, N91.3-5, МКБ-10) у 137, вторичная аменорея (amenorrhea, N91.1, МКБ-10) у 65 девушек. У двух третей девушек-подростков с нарушением ритма менструации из клинических проявлений наибольший удельный вес имел гирсутизм различной степени тяжести (70,1%), у каждой второй (57,3%) девушки наблюдалось акне, головные боли различного характера и интенсивности (68,42%), частая смена настроения (80,71%), раздражительность (73,68%), нарушение сна (56,14%). Цифры исходного артериального давления у подростков, вошедших в исследование были следующими: систолическое – 112,7±6,4 мм рт. ст., диастолическое – 70,5±0,8 мм рт. ст. (p>0,05).

У девушек группы контроля показатели вариабельности сердечного ритма были следующими: LF=226,59±18,74, HF=131,75±14,12, индекс

вагосимпатического баланса составил 1,72±0,14. Полученные значения соответствовали данным других исследований и были приняты за норму.

У пациенток с РМ наблюдали различные формы вегетативной регуляции: у 13 (5,06%) обследуемых выявлялось выраженное повышение LF в 2,34 раза, по сравнению с показателем в группе контроля и некоторое снижение мощности спектра HF в 0,72 раза и имел уровень статистической значимости различий (p<0,05). Менее значимое повышение LF в 1,78 раза с одновременным повышением значения HF 2,11 раза отмечалось у 162 (63,04%) пациенток и при определении индекса вагосимпатического баланса установлено его повышение по сравнению с нормальным значением (p<0,05). У 27 (10,51%) пациенток зарегистрировано снижение мощности LF в 1,22 раза с уровнем статистической значимости различий (p<0,05), по сравнению с таковыми показателями группы контроля и значительное повышение HF в 2,41 раза (p<0,05).

Увеличение мощностей обоих показателей с преобладанием мощности спектра HF в 2,25 раза (p<0,05) прослеживалось у 54 (21,01%) пациенток с РМ. Отношение мощностей спектров LF/HF у этих девушек было ниже нормального показателя с уровнем статистической значимости различий (p<0,05). Поэтому, критерием разделения пациенток на 1-ю и 2-ю группы служил индекс отношения LF/HF в группе здоровых девушек. В случае его превышения 1,72±0,14 у обследуемых определяли преобладание симпатической нервной системы, при значениях ниже 1,72±0,14 – диагностировали усиление парасимпатического звена вегетативной нервной системы. У большинства девушек 176 (68,48%) отмечали активацию симпатической нервной системы, что, по-видимому, связано с напряженностью адаптационных механизмов.

Преобладание ее активности позволило включить девушек в 1-ю группу. У 81 пациентки (31,52%) выявлялось преобладание парасимпа-

Таблица.

Исходные показатели СВР у девушек-подростков исследуемых групп (M±m)

Исследуемые группы	Единицы измерения	LF	HF	LF/HF
1-я группа (n=176)	мс ²	319,60±21,16*	337,76±32,06*	0,93±0,17*
	%	40,07±3,48*	45,22±2,76*	
2-я группа (n=81)	мс ²	533,25±41,14*	253,50±28,14*	2,08±0,21*
	%	59,47±2,16*	25,90±1,13*	
Контрольная группа (n=168)	мс ²	226,59±18,74	131,75±14,12	1,72±0,14
	%	23,50±2,80	14,40±1,02	

Примечание: * – достоверность различий с группой контроля (p<0,05).

тической нервной системы и они составили 2-ю группу (см. табл.).

У пациенток 1-й группы изменения показателей variability сердечного ритма оказались неоднородными. В ряде случаев (40,07 %) отмечено увеличение мощности спектра HF с одновременным снижением мощности спектра LF и снижением LF/HF, что указывало на абсолютное преобладание парасимпатической регуляции. Но у большинства больных этой группы (45,22 %) выявлено увеличение LF с большим по сравнению с ним увеличением HF и снижением индекса симпато-парасимпатической активности, что свидетельствовало в пользу относительного преобладания парасимпатической нервной системы. Мощность спектра LF в среднем в группе была выше нормальных показателей в 1,4 раза, спектра HF – в 2,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Клинически пациентки отмечали влажность кожных покровов, головокружение, вялость, метеоризм, сонливость.

У девушек 2-й группы активация симпатической нервной системы носила относительный или абсолютный характер. У большинства пациенток этой группы (59,47 %) выявлено увеличение LF, превышающее увеличение HF, и в итоге увеличение LF/HF, что указывало на относительное преобладание симпатической нервной системы за счет в основном увеличения активности кардиостимуляторного центра и напряженности адаптационных механизмов. У других больных (25,90%) абсолютное преобладание симпатической нервной системы характеризовалось уменьшением мощности HF с одновременным увеличением LF и увеличением индекса вагосимпатического баланса. Значения пока-

зателей LF в среднем в группе были выше нормальных в 2,3 раза, HF – в 1,9 раза ($p < 0,05$). Клинически преобладание симпатической нервной системы проявлялось периодическими головными болями разной степени выраженности, возбуждением, раздражительностью, эмоциональной лабильностью, нарушением сна, склонностью к запорам. В этой группе пациентки чаще указывали на дискомфорт или боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами. Эмоциональное возбуждение способно постоянно активировать мозговые структуры и различные соматические и вегетативные реакции, вплоть до формирования нарушения центральных механизмов регуляции репродуктивной системы [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение исходных данных состояния вегетативной регуляции у девушек-подростков с расстройствами менструации группы риска актуально. У всех пациенток группы исследования наблюдались особенности вегетативной регуляции с уровнем статистической значимости различий: в большинстве случаев выявлено преобладание активности симпатической нервной системы, с сохранными в пределах возрастной нормы показателями артериального давления. Результат исследования дает основание утверждать, что учет особенности вегетативной регуляции юных пациенток изучаемой группы – важное условие при выборе неинвазивного инструмента терапии, что будет способствовать нормализации вегетативного баланса и, патогенетически, восстановление менструации.

И.В. Бабенко-Сорокопуд, И.В. Зубенко, И.В. Терещенко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЮНЫХ ПАЦИЕНТОК ГРУППЫ РИСКА С РАССТРОЙСТВОМ МЕНСТРУАЦИИ

Целью исследования явилось изучение исходных данных состояния вегетативной регуляции у девушек-подростков с расстройством менструации и рискованной сексуальной активностью для реализации неинвазивного инструмента терапии. Сама менструальная дисфункция становится сильным стрессором для организма, нарушая психический и вегетативный статус. У всех пациенток исследования наблюдались особенности вегетативной регуляции с преобладанием активности симпатической нервной систе-

мы с сохранными в пределах возрастной нормы показателями артериального давления. Изученные особенности состояния вегетативной регуляции у юных пациенток с расстройством менструации группы риска помогут при выборе воздействия физиотерапевтических факторов, как немедикаментозного восстановления менструального цикла.

Ключевые слова: девушки-подростки, вегетативная регуляция, физиотерапия, расстройства менструации, группа риска.

I.V. Babenko-Sorokopud, I.V. Zubenko, I.V. Tereshchenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

FEATURES OF AUTONOMIC REGULATION IN YOUNG PATIENTS AT RISK WITH MENSTRUATION DISORDERS

The aim of the study was to study the initial data on the state of autonomic regulation in adolescent girls with menstrual disorders and risky sexual activity in order to implement a non-invasive therapy tool. Menstrual dysfunction itself becomes a strong stressor for the body, disrupting the mental and vegetative status. In all patients of the study, features of autonomic regulation were observed with a predominance of the activity of the sympa-

thetic nervous system with blood pressure indicators that were preserved within the age norm. The studied features of the state of autonomic regulation in young patients with menstrual disorders at risk will help in choosing the impact of physiotherapeutic factors as a non-drug restoration of the menstrual cycle.

Key words: adolescent girls, autonomic regulation, physiotherapy, menstrual disorders, risk group.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко-Сорокопуд И.В. Медико-социальные проблемы формирования репродуктивного поведения девушек-подростков группы риска. Медико-социальные проблемы семьи. 2021; Т. 26, 1: 59-65.
2. Родионова Е.Ю., Чутко Л.С., Кротин П.Н. Психовегетативные расстройства у девушек с нарушением менструального цикла. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (12): 30-33.
3. Бабенко-Сорокопуд И.В., Железная А.А., Яковлева Э.Б., Желтоноженко Л.В., Демишева С.Г. Актуальные вопросы гинекологии детского и подросткового возраста: учебное пособие. Донецк: «Цифровая типография»; 2022. 288.
4. Аполихина И.А., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М. и др. Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 60-65. doi: 10.26442/2075-1753_2018.6.60-65
5. Уварова Е.В. Использование фитопрепаратов на основе плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) для лечения расстройств менструаций в раннем репродуктивном периоде жизни женщины (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018; Т. 14, 3: 74-91. doi: 10.24411/1816-2134-2018-13006.

REFERENCES

1. Babenko-Sorokopud I.V. Mediko-sotsial'nye problemy formirovaniya reproduktivnogo povedeniya devushek-podrostkov gruppy riska. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2021; T. 26, 1: 59-65 (in Russian).
2. Rodionova E.Yu., Chutko L.S., Krotin P.N. Psikhovegetativnye rasstroistva u devushek s narusheniem menstrual'nogo tsikla. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2016; 116 (12): 30 33 (in Russian).
3. Babenko-Sorokopud I.V., Zheleznaya A.A., Yakovleva E.B., Zheltonozhenko L.V., Demisheva S.G. Aktual'nye voprosy ginekologii detskogo i podrostkovogo vozrasta: uchebnoe posobie. Donetsk: «Tsifrovaya tipografiya»; 2022. 288 (in Russian).
4. Apolikhina I.A., Bolotova N.V., Raigorodskii Yu.M. i dr. Nemedikamentoznaya regul'yatsiya menstrual'nogo tsikla u devushek-podrostkov. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 60-65 (in Russian). doi: 10.26442/2075-1753_2018.6.60-65
5. Uvarova E.V. Ispol'zovanie fitopreparatov na osnove plodov viteksa svyashchennogo (*Vitex agnus-castus*) dlya lecheniya rassstroistv menstruatsii v rannem reproduktivnom periode zhizni zhenshchiny (analiticheskii obzor). Reproductivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2018; T. 14, 3: 74-91 (in Russian). doi: 10.24411/1816-2134-2018-13006.

УДК 616.72+616-092+616.98:575]

В.А. Гридасов

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМАМИ RS1143627 ГЕНА IL-1 β И РАЗВИТИЕМ ИЕРСИНИОЗНОГО АРТРИТА

Иерсиниоз является инфекционным заболеванием, вызываемым патогенными для человека бактериями *Yersinia*, и относится к наиболее распространенным острым кишечным заболеваниям. По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность иерсиниоза составляет в среднем в год 1,63 на 100 тыс. населения [1].

Для иерсиниозной инфекции характерно отсутствие определенных и четких признаков начала заболевания, что приводит к трудностям в диагностике и отсроченному назначению специфического этиотропного лечения, тем самым, способствуя увеличению риска полиорганных поражений, развитию осложнений и хронизации [2]. Клиническая картина иерсиниозной инфекции имеет множество вариантов, как локализованных, так и генерализованных, а также вторично-очаговых – с общими проявлениями и поражением различных органов и систем. В структуре вторично-очаговых форм важное место занимает воспалительный процесс костно-суставной локализации в виде иерсиниозного артрита (ИА), который может длиться годами, прогрессируя вплоть до утраты трудоспособности [1, 3].

В патогенетическом портрете иерсинии важное значение имеют так называемые «факторы первичной альтерации» – липополисахариды, индуцирующие гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, которые являются ведущими медиаторами воспаления, контролирующими его на всех этапах, начиная с внедрения микроорганизмов и заканчивая костно-хрящевой деструкцией до развития анкилозов [4, 5]. Обнаружена прямая связь между накоплением цитокинов и степенью дегенеративно-деструктивных поражений кости [1]. Особого внимания заслуживает интерлейкин-1 бета (IL-1 β) и полиморфизмы генов, кодирующих его [5]. IL-1 β индуцирует продукцию матриксных металлопротеиназ, тормозит синтез их ингибиторов, повышает продукцию RANKL и функциональную активность остеокластов, а также тормозит миграцию остеобластов [5].

Ген IL-1 β расположен на 2-й хромосоме (2q13-21) и имеет множество полиморфизмов, наиболее изученным из которых является полиморфизм в позиции -31 (rs1143627), расположенный в пределах ТАТА-бокс промоторного региона гена IL1 β , который обусловлен заменой нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) [6]. Данный полиморфизм является функциональным, т.е. кодирует повышенную продукцию интерлейкина-1 с последующей активацией всего цитокинового каскада. При этом функционально неблагоприятный аллель Т ассоциируется с более высокой продукцией провоспалительного цитокина, способствующей повышению восприимчивости к инфекционным агентам и развитию мультифакториальных заболеваний [6, 7]. Исследования rs1143627 в клиничко-патогенетическом аспекте изучения брюшного тифа показали, что генотип С/С полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β вносит определенный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к восприимчивости организма бактерии *S. typhi*. Риск восприимчивости организма к патогену при носительстве данного генотипа значительно увеличивается – более, чем в 2,5 раза ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,04$; CI 95% 1,037-7,359) [7]. Группы исследователей из стран Азии изучают связь полиморфизмов IL-1 β и клиничко-патогенетическими особенностями течения различных форм туберкулеза: SNP IL-1 β -31Т>С связан с восприимчивостью к туберкулезу, и люди с восприимчивым аллелем Т с большей вероятностью подвержены внелегочному туберкулезу [8]. Также выявлена связь между генотипами IL-1 β -31Т>С и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК): rs1143627 ТТ и rs16944 СС чаще встречались у пациентов с ГЦК по сравнению с пациентами без опухолей печени (48% против 33%, $p = 0,018$ и 47% против 31%, $p = 0,001$ соответственно) и являлся фактором риска развития ГЦК (ОШ = 1,55 [95% ДИ 1,04-2,32] $p = 0,031$) [9].

© В.А. Гридасов, 2023

© Университетская Клиника, 2023

В исследовании пациентов с туберкулезом моноциты носителей аллеля T продуцировали повышенное количество IL-1 β после стимуляции микобактериальными факторами патогенности, что коррелировало с повышенным риском развития активного заболевания, а также тяжелых и/или внелегочных поражений, возникающих в результате местного воздействия. В соответствии с этим наблюдением исследователи обнаружили, что аллель T rs1143627 чаще встречался среди пациентов, инфицированных вирусом гриппа во время пандемии H1N1 2009 года, чем среди здоровых людей, что позволяет предположить, что более высокая выработка IL-1 β у этих людей могла способствовать развитию болезни [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение ассоциации между иерсиниозным артритом и полиморфизмом rs1143627 гена IL-1 β .

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты клиники инфекционных болезней Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, находившиеся на стационарном лечении с иерсиниозной инфекцией за период 2012-2018 гг. Всего находились на лечении 120 больных (мужчин – 58, женщин – 62) в возрасте от 16 до 39 лет, Диагноз иерсиниоз подтверждался серологически (РНГА, РНИФ, иммунноблоттинг). У большинства пациентов заболевание начиналось остро. Температурная реакция варьировала от 37,2 $^{\circ}$ C до 40,5 $^{\circ}$ C в течение 8-12 суток, от-

мечались общая слабость, недомогание, головная боль, миалгии и артралгии. Пациенты с кишечной формой иерсиниоза были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены лица (60 человек: 31 мужчина и 29 женщин) с кишечной формой иерсиниоза и реактивными артритами. 2-я группа – сравнения, состояла из 60 человек: 27 мужчин и 33 женщины с кишечной формой иерсиниоза без поражения суставов.

Генетические исследования проведены с учетом информированного согласия пациентов обеих групп. ДНК-диагностику проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького». На первом этапе исследования выполняли выделение геномной ДНК из цельной венозной крови с помощью реагента «Проба-рапид генетика» (ДНК-Технология, Россия). Анализ генетического полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β осуществляли с использованием диагностической тест-системы «SNP-экспресс -31T>C гена IL-1 β », производства НПФ Литех (Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической детекцией. Для ПЦР использовали амплификатор «GeneAmp PCR System 2400» (США). Детекцию амплифицированных фрагментов проводили путем электрофореза при напряжении 150 В в течение 30 мин в 3 %-ном агарозном геле, окрашенном в бромистом этидии в концентрации 1 мкг/мл, с последующей визуализацией результатов в ультрафиолетовом трансиллюминаторе «TFX-20.M» (Vilber Lourmat, Франция).

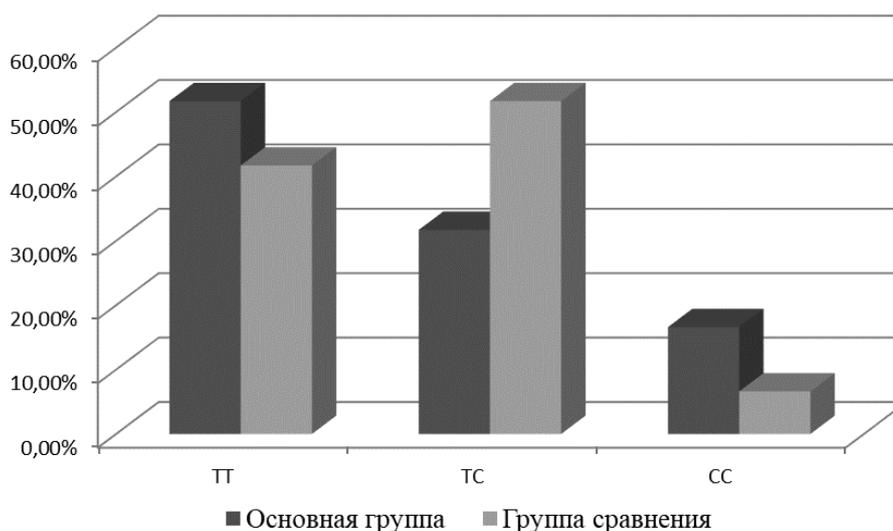


Рис. Результаты распределения генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β в основной группе и группе сравнения.

Таблица 1.

Результаты анализа степени ассоциации генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1β между пациентами основной группы и группы сравнения с развитием ИА

Генотипы	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=60)		OR	95% BI	χ ²	df	p (χ ²)
	n	%	n	%					
T/T	31	0,517	25	0,417	1,497	0,728 - 3,078	6,094	2	0,0475
T/C	19	0,317	31	0,517	0,434	0,206 - 0,911			
C/C	10	0,167	4	0,067	2,800	0,826 - 9,49			

Таблица 2.

Влияние распределения частот аллелей rs1143627 на развитие ИА и степень их ассоциации с заболеванием

Генотипы	1-я группа (n=120)		2-я группа (n=120)		OR	95% BI	χ ²	df	p (χ ²)
	n	%	n	%					
T	81	0,675	81	0,675	1,0	0,583 - 1,716	0,001	1	0,4419
C	39	0,325	39	0,325	1,0	0,583 - 1,716			

Статистическая обработка проводилась с использованием онлайн-калькулятора GenExpert [http://gen-exp.ru/calculator_or.php]. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили, используя критерий χ² Пирсона. Различия частот аллелей и генотипов устанавливалось с использованием критерия χ² с поправкой Йетса. Ассоциации аллелей и генотипов с признаками ИА оценивали с помощью отношения шансов (OR, odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI) с уровнем значимости p<0,05.

Наблюдаемое распределение частоты выявляемости исследованных генотипов гена IL-1β в группе лиц с ИА и в группе сравнения соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, случайному характеру наследования генотипов (соответственно, χ² = 4,65; p = 0,1 и χ² = 1,89; p = 0,4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты генетического анализа показали, что в 2-х исследуемых группах были выявлены генотипы полиморфизма rs1143627 гена IL-1β – T/T, T/C и C/C с разной частотой встречаемости (см. рис.). Распределение аллелей полиморфизма rs1143627 гена IL-1β при сопоставлении основной группы и группы сравнения осуществлялось следующим образом: в основной группе генотип T/T встречался у 1,24 раза чаще, чем в группе сравнения (51,7% против 41,7%, соответственно). В то же время, генотип T/C в основной группе встречался в 1,63 раза реже (31,7% против 51,7%, соответственно, p=0,01). Кроме того, полиморфный вариант C/C был выявлен у 10 из 60 (16,6%) больных основной группы, которые

имели признаки артритического воспаления на фоне иерсиниоза. По сравнению с группой сравнения генотип C/C встречался в 2,5 раза чаще (16,6 % против 6,6 %, соответственно, p=0,01) у лиц с ИА. Таким образом, при развитии ИА равновесие распределения генотипов смещалось в сторону полиморфного варианта C/C.

В ходе исследования нами была проанализирована степень ассоциации генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1β с развитием ИА между пациентами основной группы и группы сравнения, используя таблицы сопряженности при доверительном интервале 95% (табл. 1.).

Результаты исследования показали (табл. 1.), что генотип T/T полиморфизма rs1143627 гена IL-1β имел достоверную связь с развитием ИА (p(χ²)=0,0475) и в 1,49 раза увеличивал шанс его развития (OR=1,497; 95% BI 0,728-3,078). Гомозиготный генотип C/C также увеличивал шанс развития ИА в 2,8 раза (OR=2,8; 95% BI 0,826-9,49). Гетерозиготный генотип T/C уменьшал шансы развития ИА в 2,3 раза (OR=0,434; 95% BI 0,206-0,911).

Проведение анализа распределения аллелей полиморфизма rs1143627 гена IL-1β не выявило статистически значимой связи с наличием ИА в сравнении с группой пациентов без ИА (табл. 2.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о том, что генотип T/T полиморфизма rs1143627 гена IL-1β определял протективные свойства в отношении развития ИА, тогда как генотип C/C является фактором повы-

шенного риска развития ИА, связанного с его гиперэкспрессией и активным синтезом провоспалительного цитокина IL-1 β , что является пусковым механизмом в развитии ИА.

Молекулярно-генетический метод исследования полиморфизма -31T>C гена IL-1 β является современным и актуальным в ранней диагностике пациентов с иерсиниозом и разработке комплекса превентивных мероприятий в отношении ИА.

В.А. Гридасов

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМАМИ RS1143627 ГЕНА IL-1 β И РАЗВИТИЕМ ИЕРСИНИОЗНОГО АРТРИТА

Иерсиниоз – распространенное и сложное в диагностике инфекционное заболевание, характеризующееся клинической вариабельностью, в том числе развитием иерсиниозных артритов. В патогенезе артритов важно воздействие возбудителя на интерлейкин-1 бета (IL-1 β), большое значение имеют полиморфизм гена в позиции -31 (rs1143627). Целью работы является определение ассоциации между иерсиниозным артритом и полиморфизмом rs1143627 гена IL-1 β . В исследование включены 120 пациентов (мужчин – 58, женщин – 62) в возрасте от 16 до 39 лет, с верифицированным серологически диагнозом иерсиниоза, разделенные на основную группу (с иерсиниозным артритом) и контрольную группу (без артрита). Результаты генетического анализа показали, что в 2-х исследуемых группах были выявлены генотипы полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β – T/T, T/C и C/C с разной частотой встречаемости: в основной группе T/T встречался у 1,24 раза чаще, чем в группе сравнения (51,7% против 41,7%, соответственно); генотип T/C в основной группе встречался в 1,63 раза реже (31,7% против 51,7%, соответственно, p=0,01).

Кроме того, полиморфный вариант C/C был выявлен у 10 из 60 (16,6%) больных основной группы, которые имели признаки артритического воспаления на фоне иерсиниоза. По сравнению с группой сравнения генотип C/C встречался в 2,5 раза чаще (16,6 % против 6,6 %, соответственно, p=0,01) у лиц с ИА. Проанализирована степень ассоциации генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β с развитием иерсиниозного артрита между пациентами основной группы и группы сравнения, используя таблицы сопряженности при доверительном интервале 95%: генотип T/T имел достоверную связь с развитием ИА (p(χ^2)=0,0475) и в 1,49 раза увеличивал шанс его развития (OR=1,497; 95% BI 0,728-3,078); C/C также увеличивал шанс развития ИА в 2,8 раза (OR=2,8; 95% BI 0,826-9,49); T/C уменьшал шансы развития ИА в 2,3 раза (OR=0,434; 95% BI 0,206-0,911). Носительство генотипа C/C является фактором повышенного риска развития артрита, связанного с его гиперэкспрессией и активным синтезом провоспалительного цитокина IL-1 β .

Ключевые слова: иерсиниозный артрит, IL-1 β , rs1143627, полиморфизм.

V.A. Gridasov

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

ASSOCIATION BETWEEN RS1143627 POLYMORPHISMS OF THE IL-1 β GENE AND THE DEVELOPMENT OF YERSINIOSIS ARTHRITIS

Yersiniosis is a common and difficult to diagnose infectious disease characterized by clinical variability, including the development of yersiniosis arthritis. In the pathogenesis of arthritis, the effect of the pathogen on interleukin-1 beta (IL-1 β) is important, the polymorphism of the gene at position -31 (rs1143627) is of great importance. The aim of the work was to determine the association between yersiniosis arthritis and polymorphism rs1143627 of the IL-1 β gene. The study included 120 patients (men – 58, women – 62) aged 16 to 39 years, with a serologically verified diagnosis of yersiniosis, divided into the main group (with yersiniosis arthritis) and the control group (without arthritis). The results of genetic analysis showed that in 2 study groups, the genotypes of polymorphism rs1143627 of the IL-1 β -T/T, T/S and C/S gene were identified with different frequency of occurrence: in the main group, T/T was found 1.24

times more often than in the comparison group (51.7% vs. 41.7%, respectively); The T/C genotype in the main group was 1.63 times less common (31.7% vs. 51.7%, respectively, p=0.01). In addition, a polymorphic variant of C/C was detected in 10 out of 60 (16.6%) patients of the main group who had signs of arthritic inflammation on the background of yersiniosis. Compared with the comparison group, the C/C genotype was 2.5 times more common (16.6% vs. 6.6%, respectively, p=0.01) in individuals with yersiniosis arthritis. The degree of association of the rs1143627 polymorphism genotypes of the IL-1 β gene with the development of yersiniosis arthritis between patients of the main group and the comparison group was analyzed using conjugacy tables with a 95% confidence interval: the T/T genotype had a significant association with the development of IA (p(χ^2)=0.0475) and 1.49 times increased the chance of its development (OR=1.497 95%

VI 0.728-3.078); S/S also increased the chance of developing yersiniosis arthritis by 2.8 times (OR=2.8; 95% VI 0.826-9.49); T/S reduced the chances of developing yersiniosis by 2.3 times (OR=0.434; 95% VI 0.206-0.911). The carriage of the C/C genotype is a factor of increased risk

of yersiniosis arthritis development associated with its overexpression and active synthesis of the proinflammatory cytokine IL-1 β .

Key words: yersiniosis arthritis, IL-1 β , rs1143627, polymorphism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Хронический иерсиниоз как терапевтическая проблема. Терапевтический архив. 2010; Т. 82, 3: 71-76.
2. Tennant S.M., Grant T.H., Robins-Browne R.M. Pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003; 38 (2): 127-137. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00180-9
3. Попова О.В., Шепелева Г.К., Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Иммунологические аспекты развития реактивных артритов при иерсиниозной инфекции. Инфекц. бол. 2006; 4 (2): 53-58.
4. Домашенко О.Н., Кишеня М.С., Гридасов В.А., Чернобривцев П.А.. Значение полиморфизма гена TNFRSF11B в регуляции костной резорбции как патогенетический фактор развития иерсиниозного артрита. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021; 3 (59): 158-166. doi: 10.21685/2072-3032-2021-3-15
5. Hengartner N.E., Fiedler J., Ignatius A., Brenner R.E. IL-1 β inhibits human osteoblast migration. Mol Med. 2013; 19 (1): 36-42. doi: 10.2119/molmed.2012.00058
6. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000; 404 (6776): 398-402. doi: 10.1038/35006081
7. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y. et al. Allele-Specific Induction of IL-1 β Expression by C/EBP β and PU.1 Contributes to Increased Tuberculosis Susceptibility. PLoS pathog. 2014; 10 (10): e1004426. doi: 10.1371/journal.ppat.1004426
8. Li G.B., Ou M., Wang Z.Q. et al. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43 (5): 444-449. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200316-00345
9. Fischer J., Koukoulioti E., Schott E. et al. Polymorphisms in the Toll-like receptor 3 (TLR3) gene are associated with the natural course of hepatitis B virus infection in Caucasian population. Sci Rep. 2018; 8 (1): 12737. doi: 10.1038/s41598-018-31065-6
10. Rammaert B., Bochud P.Y., Brunel A.S., Wojtowicz A., Candon S., Gallego Hernanz M.P., Lortholary O. A Functional Polymorphism in IL-1B Is Associated With Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome of Chronic Disseminated Candidiasis. Open Forum Infect Dis. 2023; 10 (3): ofad078. doi: 10.1093/ofid/ofad078.

REFERENCES

1. Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Khronicheskii iersinioz kak terapevticheskaya problema. Terapevticheskii arkhiv. 2010; T. 82, 3: 71-76 (in Russian).
2. Tennant S.M., Grant T.H., Robins-Browne R.M. Pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003; 38 (2): 127-137. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00180-9
3. Popova O.V., Shepeleva G.K., Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Immunologicheskie aspekty razvitiya reaktivnykh artritov pri iersinioznoi infektsii. Infekts. bol. 2006; 4 (2): 53-58 (in Russian).
4. Domashenko O.N., Kishenya M.S., Gridasov V.A., Chernobrivtsev P.A.. Znachenie polimorfizma gena TNFRSF11B v regulyatsii kostnoi rezorbtsii kak patogeneticheskii faktor razvitiya iersinioznogo artrita. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki. 2021; 3 (59): 158-166 (in Russian). doi: 10.21685/2072-3032-2021-3-15
5. Hengartner N.E., Fiedler J., Ignatius A., Brenner R.E. IL-1 β inhibits human osteoblast migration. Mol Med. 2013; 19 (1): 36-42. doi: 10.2119/molmed.2012.00058
6. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000; 404 (6776): 398-402. doi: 10.1038/35006081
7. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y. et al. Allele-Specific Induction of IL-1 β Expression by C/EBP β and PU.1 Contributes to Increased Tuberculosis Susceptibility. PLoS pathog. 2014; 10 (10): e1004426. doi: 10.1371/journal.ppat.1004426
8. Li G.B., Ou M., Wang Z.Q. et al. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43 (5): 444-449. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200316-00345
9. Fischer J., Koukoulioti E., Schott E. et al. Polymorphisms in the Toll-like receptor 3 (TLR3) gene are associated with the natural course of hepatitis B virus infection in Caucasian population. Sci Rep. 2018; 8 (1): 12737. doi: 10.1038/s41598-018-31065-6
10. Rammaert B., Bochud P.Y., Brunel A.S., Wojtowicz A., Candon S., Gallego Hernanz M.P., Lortholary O. A Functional Polymorphism in IL-1B Is Associated With Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome of Chronic Disseminated Candidiasis. Open Forum Infect Dis. 2023; 10 (3): ofad078. doi: 10.1093/ofid/ofad078.

УДК 616.831-005.1-036.22-092

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.В. Ващенко, С.А. Реброва, Е.А. Пылаева

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) представляет серьезную медицинскую и социальную проблему, что связано с относительно молодым возрастом больных, а также с высокой частотой неблагоприятных исходов (включая смерть и инвалидизацию) [1-4]. Средний возраст больных с нетравматическим САК отчетливо ниже, чем у лиц с другими вариантами нарушений мозгового кровообращения, что обуславливает более значительное количество потерь лет продуктивной жизни [1, 5]. Госпитальная смертность при САК составляет от 27 до 44% [6, 7]. Среди выживших высока частота повторных САК [8]; у половины лиц, перенесших САК, сохраняются резидуальные нейропсихические нарушения и неудовлетворительное качество жизни [9, 10]. Своевременная диагностика, эффективное прогнозирование и раннее использование адекватных методов лечения позволяют существенно улучшить прогноз при нетравматических САК [11-13]. Ряд аспектов проблемы САК продолжает оставаться предметом дискуссий. В частности, неоднозначны мнения о некоторых вопросах его эпидемиологии (включая факторы риска САК и развития его осложнений) и патофизиологии (роль вазоспазма церебральных артерий и отсроченной церебральной ишемии) [14-16]. Рассмотрению вопросов эпидемиологии и патофизиологии САК посвящен настоящий обзор литературы.

Термином «нетравматическое САК» обозначают кровоизлияние в субарахноидальное пространство головного мозга, не связанное с черепно-мозговой травмой [12, 13]. Наиболее распространенной его причиной является разрыв интракраниальной артериальной аневризмы (АА), что составляет до 80-85% от общего количества случаев нетравматического САК [5, 14]. Менее часты другие причины, включая артериовенозные мальформации, васкулиты с вовлечением центральной нервной системы (в первую очередь, ассоциированные с антителами к антигенам цитоплазмы нейтрофилов) [16, 17]. Еще реже в качестве причин САК устанавливаются опухоли головного мозга, диссекции мозговых

артерий, нарушения свертывающей системы крови и другие [6, 18]. Причину САК не удается установить примерно в 12-15% случаев [7].

Доля САК среди всех форм острого нарушения мозгового кровообращения составляет, по разным данным, от 2 до 5-10% [19]; в Российской Федерации – 3,4% (по сведениям Национальной Ассоциации по Борьбе с Инсультом) [11, 20]. Распространенность аневризматических САК в мире широко варьирует – от 2 случаев на 100.000 взрослых лиц в год в Китае до 22,5 случаев на 100.000 взрослых лиц в год в Финляндии [1, 6]. По оценкам экспертов США, этот показатель составляет 9,7-14,5 случаев на 100.000 взрослых лиц в год [21]; в Российской Федерации – около 14 случаев на 100.000 взрослых лиц в год [4, 20]. Подсчеты экспертов Евросоюза показывают среднюю цифру распространенности САК в 9,1 случаев на 100.000 взрослых лиц в год (основываясь на этой величине, указывают, что ежегодно в странах Евросоюза происходит около 36.000 случаев САК) [2, 14].

Среди лиц, обращающихся за экстренной помощью по поводу головной боли, доля САК, связанного с разрывом АА, составляет около 1% [22]. До широкого распространения методов нейровизуализации, ошибки диагностики САК отмечались в 64% случаев [23, 24]. Даже сейчас недостаточная настороженность в интерпретации синдрома головной боли (с отсутствием выполнения своевременного бесконтрастного компьютерно-томографического исследования головного мозга) признается причиной недиагностирования САК в США примерно в 12% случаев [25]. В целом, частота врачебных ошибок при диагностировании САК, по данным некоторых исследований, достигает 30% [3, 24].

Частота САК у женщин примерно в 1,24-1,6 раз выше по сравнению с мужчинами, однако это преобладание начинает становиться замет-

ным лишь начиная с 50-летнего возраста [17]. Развитие САК возможно у молодых лиц – по репрезентативным данным Chotai S. et al. [1], среди 1188 больных с аневризматическим САК 108 (9,1%) имели возраст от 20 до 39 лет. Среди лиц с САК в возрасте до 40 лет отмечается небольшое преобладание мужчин. С возрастом распространенность САК увеличивается; средний возраст возникновения САК составляет около 50-60 лет [6].

Хотя доля САК среди всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения является наименьшей [8], именно этот вариант отличается наиболее неблагоприятным прогнозом [21]. Полагают, что примерно 12-15% больных с САК погибают еще до поступления в стационар и до выполнения нейровизуализационных исследований [25, 26]. Наиболее высокий риск летальных исходов отмечается в течение первых 2 недель от начала САК [6]. При отсутствии лечения смертность при САК в течение 6 месяцев достигает 60% [14]. Несмотря на использование современных адекватных методов диагностики и лечения (включая хирургическое или эндоваскулярную облитерацию аневризмы), госпитальная смертность составляет 27-44% [18]. В нескольких сообщениях указывается на более высокую госпитальную смертность у женщин с САК, в сравнении с мужчинами [6]. Частота повторных САК наибольшая в первые 2-12 часов и составляет 4-10% (при этом в первые 3ч происходит не менее трети всех рецидивов, в первые 6 ч – не менее половины). В течение первых 6 месяцев после исходного эпизода частота рецидивов САК может достигать 60%; в последующем этот риск снижается и ежегодно в течение последующих 10 лет рецидивы отмечаются у 3% больных; летальность после рецидивов САК достигает 60% [19]. Ранние рецидивы САК характеризуются более неблагоприятным прогнозом в сравнении с поздними. Факторами риска рецидивов (особенно ранних) являются отсрочка в проведении хирургического или эндоваскулярного лечения, потеря сознания в начале клинических проявлений, нарушения неврологического статуса, наличие периода умеренной головной боли на начальном этапе, значительный размер аневризмы, систолическое артериальное давление (АД) более 160 мм рт. ст. [16, 27].

Среди выживших после САК не менее 30% инвалидизируются, при этом постоянная зависимость от посторонней помощи требуется 8-20% [13, 28]. Когнитивные дефекты различной степени выраженности персистируют примерно у 20% больных; нередко они сочетаются с нарушениями настроения (тревожность, депрессия), слабостью, нарушениями сна [29].

Интракраниальные АА имеют место у 1-5% лиц общей популяции [12]; среди лиц, имеющих родственников 1 степени родства с интракраниальными АА, частота выявления аневризм достигает 9,5% [6]. АА обычно формируются в точках ветвления интракраниальных артерий, где имеет место повышенная гемодинамическая нагрузка на артериальную стенку (между двумя дочерними артериями) [30]. Риск образования интракраниальных АА повышен у лиц с наличием АА в семейном анамнезе (у родственников 1 степени родства; причем риск увеличивается, если таких родственников более одного), при наличии синдромов врожденной слабости соединительной ткани (например, Элерса-Данлоса, тип IV, Марфана, нейрофиброматоз тип I), при аутосомно-доминантной форме поликистоза почек и некоторых других состояниях [14, 17]. В большинстве случаев интракраниальные АА клинически не проявляются до момента их разрыва [6].

Повышению риска разрыва интракраниальных АА способствуют такие факторы, как раса и этническая принадлежность (более предрасположены лица с черной кожей и латиноамериканцы), наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, чрезмерного употребления алкоголя, использования симпатомиметиков [24], а также ряд особенностей самой АА (присутствие клинических проявлений – так называемые «симптомные» АА, размер АА более 7-10 мм, ее форма «с узким бутылочным горлышком», локализация в задней коммуникантной артерии или в вертебробазилярной системе) [29, 31]. Относительно недавно были представлены данные о повышении риска разрыва интракраниальных АА при выраженных эмоциональных переживаниях (финансовые, юридические проблемы), злоупотреблении алкоголем, курении [14, 24]. В то же время не было выявлено связи риска разрыва АА с приемом контрацептивов, беременностью, родами и послеродовым периодом [6]. Некоторое повышение риска возникновения САК констатируется для лиц, получающих пероральные антикоагулянты, но не антитромбоцитарные препараты. Для лиц с интракраниальными АА, регулярно получающих ацетилсалициловую кислоту, риск разрыва аневризм признается менее высоким, чем для тех, кто этот препарат не принимает [32].

Риск развития САК у лиц с наличием интракраниальных АА примерно в 3 раза выше при уровнях систолического АД более 170 мм рт. ст. в сравнении с нормальными уровнями АД [33]. Ряд экспертов подчеркивает, что хотя артериальная гипертензия повсеместно признается важным фактором риска разрыва интракрани-

альных аневризм, следует признать, что, несмотря на значимые успехи в лечении артериальной гипертензии, достигнутые за последние 3 десятилетия, существенного снижения распространенности аневризматического САК не произошло [34].

Смертность и частота инвалидизации зависят от тяжести исходного САК, возраста больных, локализации АА и размера разрыва, наличия артериальной гипертензии, злоупотребления алкоголем [24]. На наличие и степень выраженности резидуальных интеллектуального и функционального дефицита оказывают также влияние особенности и тяжесть сопутствующих заболеваний, наличие внутрижелудочковых и внутримозговых кровоизлияний, вазоспазма с симптомами, отсроченных инфарктов мозга (особенно множественных), гипергликемии, лихорадки, а также развивающихся госпитальных и внегоспитальных осложнений (например, пневмонии и др.) [11, 35, 36].

Локализация интракраниальных АА наиболее часто включает переднюю коммуникантную артерию (36%), среднюю церебральную (26%), реже – заднюю коммуникантную (18%) и внутреннюю сонную артерию (10%). АА задней локализации представлены в 9% случаев, множественные АА констатируют в 20% наблюдений [12, 37].

Патофизиология разрыва интракраниальной АА изучается на протяжении длительного периода [15]; в последнее время понимание сложных механизмов повреждения головного мозга при этом заметно улучшилось вследствие появления комплекса высокотехнологичных методов исследования [29]; в то же время, ряд аспектов проблемы остается спорным [37]. Давление в церебральных сосудах до развития САК превышает внутричерепное. Вследствие этого, на начальном этапе САК после разрыва АА кровь начинает нагнетаться в субарахноидальное пространство под повышенным давлением. Это нарушение является пусковым в развитии целого ряда последствий [14].

Попадающая в субарахноидальное пространство кровь индуцирует развитие тяжелой головной боли (механизмы ее непосредственно возникновения достаточно сложны и включают прямое раздражающее действие на мозговые оболочки, вторичную активацию симпатической системы, отек головного мозга, повышение внутричерепного давления, местное воспаление, растяжение стенок артерий, и др.) [22, 27].

Нагнетание в субарахноидальное пространство крови продолжается до того момента, когда внутричерепное давление уравнивается с артериальным АД. Этот рост внутричерепного давления

приводит к уменьшению (в части случаев – значительному и быстрому) церебрального перфузионного давления, что клинически проявляется транзиторным или персистирующим нарушением сознания. Размер гематомы и ее влияние на внутричерепное давление определяют возникновение и других клинических особенностей (очаговые симптомы, судороги и др.), а также их тяжесть [37, 38].

Кровотечение из места разрыва АА после выравнивания системного и внутричерепного давления останавливается и гематома начинает преобразовываться в тромб. Крайне важным является тот факт, что после прекращения исходного кровотечения зона разрыва АА сохраняет высокую нестабильность и несет значительный риск повторного кровоизлияния (что дополнительно усугубляет и без того тяжелый прогноз при САК). Это обосновывает критическую необходимость: (1) тщательного контроля АД и соблюдения эвулемии, особенно на этом, начальном, этапе САК; (2) максимально раннего вмешательства, исключающего полость АА из церебральной циркуляции (микрохирургического клипирования или эндоваскулярной облитерации АА) [4, 30, 39].

Излившаяся в субарахноидальное пространство кровь может явиться причиной формирования гидроцефалии. Гематома (а затем тромб) нарушает нормальную циркуляцию цереброспинальной жидкости через субарахноидальные цистерны, окружающие крупные артерии в области основания головного мозга. Частота развития гидроцефалии после САК составляет 15-85%, однако клинической значимости многие из этих случаев не имеют. Образование гидроцефалии происходит в сроки от нескольких дней до нескольких недель от начала САК; ее можно клинически заподозрить у больных, исходно имевших удовлетворительную динамику нейропсихического статуса, которая сменяется фазой плато или ухудшением симптоматики [11, 29].

Одним из наиболее серьезных и прогностически наиболее неблагоприятных патофизиологических последствий САК является церебральная ишемия. Она формируется примерно у 30% больных между 4 и 10 днями от момента разрыва АА. Из-за отсроченного характера начала она именуется «отсроченной церебральной ишемией» [2, 40]. Она проявляется у лиц в сознании появлением или усугублением очагового неврологического дефицита, а также ухудшением состояния сознания, часто ундулирующими по выраженности. У лиц, находящихся в коме или в состоянии значимой седации, выявление отсроченной церебральной ишемии возможно при

использовании инструментальных перфузионных методов – компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [25, 26]. Отсроченная церебральная ишемия может быть обратима, но может также прогрессировать с развитием инфаркта мозга, являющегося причиной тяжелой инвалидизации или смерти. С формированием и прогрессированием отсроченной церебральной ишемии связывают до 20% всех осложнений и случаев смерти при САК; именно этот механизм лежит в основе подавляющего большинства отдаленных неблагоприятных исходов [40]. Несмотря на длительное изучение, механизмы развития отсроченной церебральной ишемии у лиц, перенесших аневризматическое САК, в полной мере не ясны. Если ранее ведущей ее причиной считали вторичный вазоспазм церебральных артерий, развивающийся после САК у 70% больных (начиная с 3-4 дня, достигает пика к 7-10 дню и самостоятельно разрешается к 14-21 дню), то в настоящее время накоплен достаточный массив доказательств того, что это – не единственный патофизиологический механизм, определяющий формирование синдрома отсроченной церебральной ишемии [14, 15, 17]. Во-первых, развитие ангиографически-подтвержденного вазоспазма отмечается примерно в 2 раза чаще, чем развитие ишемии; хотя у значимой части больных имеются оба эти состояния, имеется немалое количество лиц, у которых даже выраженный вазоспазм не ассоциирован с церебральной ишемией, и наоборот, имеются случаи, когда церебральная ишемия формируется у больных без отчетливого вазоспазма; наконец, развитие ишемии возможно не на той сосудистой территории, где присутствует вазоспазм; таким образом, эти два состояния, по крайней мере в части случаев, могут существовать независимо одно от другого [35, 40]. Во-вторых, представлены данные о том, что препарат (клазосентан), существенно уменьшавший выраженность вазоспазма у больных после аневризматического САК, существенного эффекта на развитие отсроченной церебральной ишемии не показал [4]. И наоборот, единственный лекарственный препарат, имеющий выраженное благоприятное действие на отсроченную церебральную ишемию (нимодипин), не демонстрирует явного влияния на вазоспазм [33]. Все эти данные позволяют говорить о том, что наряду с вазоспазмом в развитии синдрома отсроченной церебральной ишемии после САК задействованы и другие механизмы [15, 35, 40]. Так, полагают, что САК приводит к образованию оксигемоглобина в субарахноидальном пространстве, что в свою очередь стимулирует высвобождение ряда вазоак-

тивных субстанций (эндотелин, эндоглин, ангиопозитин 1 и др.), которые и индуцируют развитие отсроченной и обратимой васкулопатии (вазоспазма). Единый механизм формирования вазоспазма отсутствует; он развивается на разных уровнях церебрального артериального бассейна – от артериол и микроциркуляции – до крупных артерий – и на каждом из уровней патофизиологические процессы, вероятно, вариabельны [15]. Наряду с вазоспазмом в становлении синдрома отсроченной церебральной ишемии обсуждается также роль нарушения ауторегуляции церебрального кровотока, гиповолемии, локальной активации коагуляционного каскада с внутриартериальным формированием микротромбов и артерио-артериальной эмболизацией, неразвитости коллатерального кровотока, несостоятельности дистального микроциркуляторного русла, генетической и физиологической вариabельности толерантности ткани мозга к ишемии. Множественность обсуждаемых факторов отражает сложность проблемы и необходимость ее дальнейшего изучения [2, 34]. В завершение обсуждения патофизиологии синдрома отсроченной церебральной ишемии, отметим, что вазоспазм по-прежнему привлекает к себе пристальное внимание как один из существенных факторов ее развития, а его выявление (транскраниальная доплерография; КТ- или МРТ-ангиография) считается важным разделом прогнозирования развития ишемии [15, 23, 26].

Представленные выше данные могут быть обобщены следующим образом. САК составляет от 2 до 10% среди всех форм острого нарушения мозгового кровообращения, характеризуется высокой (27-44%) госпитальной смертностью и 30% инвалидизацией среди выживших. Средний возраст возникновения нетравматического САК составляет около 50-60 лет, при этом около 9% больных имеют возраст 20-39 лет. Наиболее распространены формы САК, обусловленные разрывом интракраниальных АА, факторами риска признаются демографические факторы, наличие артериальной гипертонии, сахарного диабета, курения, приема алкоголя, а также ряд особенностей самой АА. Патофизиология САК отличается многообразием и сложностью взаимодействия различных факторов, ввиду чего необходимо ее дальнейшее изучение в серьезных исследованиях с проспективным протоколом. Важную роль в развитии осложнений САК играют тесно связанные между собой вазоспазм церебральных артерий, нарушения ауторегуляции церебрального кровотока и отсроченная церебральная ишемия, уточнение патофизиологической роли и прогнозирования которых представляет важную задачу перспективных исследований.

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.В. Ващенко, С.А. Реброва, Е.А. Пылаева

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Патопфизиология субарахноидального кровоизлияния отличается многообразием и сложностью взаимодействия различных факторов, ввиду чего необходимо ее дальнейшее изучение в серьезных исследованиях с проспективным протоколом. Своевременная диагностика, эффективное прогнозирование и раннее использование адекватных методов лечения позволяют существенно улучшить

прогноз при нетравматических субарахноидальных кровоизлияниях. Вазоспазм является одним из существенных факторов развития субарахноидального кровоизлияния, а его выявление (транскраниальная доплерография; КТ- или МРТ-ангиография) считается важным разделом прогнозирования развития ишемии.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, вазоспазм, аневризма.

G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, A.V. Vashchenko, S.A. Rebrova, E.A. Pylaeva

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF NON-TRAUMATIC SUBARACHNOIDAL HEMORRHAGE

Non-traumatic subarachnoid hemorrhage is a serious medical and social problem. The pathophysiology of subarachnoid hemorrhage is distinguished by the diversity and complexity of the interaction of various factors, which requires further study in serious research with a prospective protocol. Timely diagnosis, effective prognosis and early use of adequate methods of treatment can significantly improve the prognosis for non-traumatic

subarachnoid hemorrhages. Vasospasm is one of the essential factors in the development of subarachnoid hemorrhage, and its detection (transcranial dopplerography; CT or MRI angiography) is considered an important part of predicting the development of ischemia.

Key words: subarachnoid hemorrhage, vasospasm, aneurysm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chotai S. et al. Prediction of outcomes in young adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologia medico-chirurgica*. 2013; 53 (3): 157-162.
2. Krishnamurthi R.V., Ikeda T., Feigin V.L. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020; 54 (2): 171-179.
3. Rivero Rodríguez D. et al. Predictor's of mortality in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage and rebleeding. *Neurology research international*. 2015; 2015: 1-6.
4. Газенкампф А.А., Шуть Е.В., Шаров Н.С., Грицан А.И. Субарахноидальные кровоизлияния. Современный взгляд на интенсивную терапию. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (4): 104-112.
5. Клевно В.А. и др. Базальные субарахноидальные кровоизлияния-этиологический и морфологический анализ. *Судебная медицина*. 2018; 4 (2): 4-9.
6. Claassen J., Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2022; 400 (10355): 846-862.
7. Connolly Jr E.S. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43 (6): 1711-1737.
8. de Oliveira Manoel A.L. et al. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Critical care*. 2016; 20 (1): 1-19.
9. Feldstein E. et al. Cardiac arrest in spontaneous subarach-

REFERENCES

1. Chotai S. et al. Prediction of outcomes in young adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologia medico-chirurgica*. 2013; 53 (3): 157-162.
2. Krishnamurthi R.V., Ikeda T., Feigin V. L. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020; 54 (2): 171-179.
3. Rivero Rodríguez D. et al. Predictor's of mortality in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage and rebleeding. *Neurology research international*. 2015; 2015: 1-6.
4. Gazenkampf A.A., Shut E.V., Sharov N.S., Gritsan A.I. Subarachnoid hemorrhages. A modern look at intensive care. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2020; 17 (4): 104-112 (in Russian).
5. Klevno V.A. et al. Basal subarachnoid hemorrhages – etiological and morphological analysis. *Forensic Medicine*. 2018; 4 (2): 4-9.
6. Claassen J., Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2022; 400 (10355): 846-862.
7. Connolly Jr E.S. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43 (6): 1711-1737.
8. de Oliveira Manoel A. L. et al. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Critical care*. 2016; 20 (1): 1-19.
9. Feldstein E. et al. Cardiac arrest in spontaneous subarach-

- noid hemorrhage and associated outcomes. *Neurosurgical Focus*. 2022; 52 (3): E6. doi: 10.3171/2021.12.FOCUS21650
10. Gerner S.T. et al. Long-term complications and influence on outcome in patients surviving spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovascular diseases*. 2020; 49 (3): 307-315.
 11. Мустафин М.С. и др. Нейрохирургические аспекты геморрагического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (1): 19-23.
 12. Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Калиев А.Б. Нетравматические субарахноидальные кровоизлияния. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2017; 1 (46): 40-47.
 13. Lawton M.T., Vates G.E. Subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (3): 257-266.
 14. Pace A. et al. A subarachnoid haemorrhage-specific outcome tool. *Brain*. 2018; 141 (4): 1111-1121.
 15. Penn D.L. et al. Pathological mechanisms underlying aneurysmal subarachnoid haemorrhage and vasospasm Elsevier Ltd. *Journal of clinical neuroscience*. 2015; 22 (1): 1-5.
 16. Sundström J. et al. Risk factors for subarachnoid haemorrhage: a nationwide cohort of 950 000 adults. *International journal of epidemiology*. 2019; 48 (6): 2018-2025.
 17. Van Ly J. et al. Convexity subarachnoid haemorrhage: a practical guide. *Practical Neurology*. 2023; 0: 1-9.
 18. You H., Li W., Chen Q. Effect of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage on Cerebrospinal Fluid Indicators. *Brain Sciences*. 2023; 13 (5): 778.
 19. Maher M., Schweizer T. A., Macdonald R. L. Treatment of spontaneous subarachnoid hemorrhage: guidelines and gaps. *Stroke*. 2020; 51 (4): 1326-1332.
 20. Мещерякова А.В., Добычина М.В. Динамика эпидемиологических показателей и клинические особенности субарахноидального кровоизлияния в Республике Крым. *Символ науки*. 2022; 2-1: 71-77.
 21. Sano H. et al. Modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading system. *World neurosurgery*. 2015; 83 (5): 801-807.
 22. Bouchier B. et al. Course of headaches and predictive factors associated with analgesia failure following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2023; 35 (3): 333-337.
 23. Валеева К.Г., Якупова А.А. Применение транскраниальной доплерографии для прогнозирования ангиоспазма у больных с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. *Вестник современной клинической медицины*. 2018; 5: 20-25.
 24. Marcolini E., Hine J. Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019; 20 (2): 203.
 25. Chen J. et al. Cost-Effective analysis of different diagnostic strategies in screening for aneurysms after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Academic Radiology*. 2022; 29: S36-S43.
 26. Дадабаев В.К. Применение лучевого метода исследования в выявлении морфологических признаков и механизма образования субарахноидальных кровоизлияний при черепно-мозговой травме. *Тверской медицинский журнал*. 2021; 5: 92-98.
 27. Ганеева И.Р. Лечение головной боли у пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием в интенсивной терапии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017; 3: 164-169.
 28. Zinganell A. et al. Longitudinal ventricular cerebrospinal fluid profile in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in neurology*. 2022; 13: 861625.
 29. Gonçalves B. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective multicenter study in a middle-income country. *Neurocritical Care*. 2023; 38 (2): 378-387.
 30. Lindgren A., Vergouwen M.D., van der Schaaf I. et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8 (8): CD003085. doi: rachnoid hemorrhage and associated outcomes. *Neurosurgical Focus*. 2022; 52 (3): E6. doi: 10.3171/2021.12.FOCUS21650
 10. Gerner S.T. et al. Long-term complications and influence on outcome in patients surviving spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovascular diseases*. 2020; 49 (3): 307-315.
 11. Mustafin M.S. et al. Neurosurgical aspects of hemorrhagic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12 (1):19-23 (in Russian).
 12. Adilbekov E.B., Akhmetzhanova Z.B., Kaliev A.B. Non-traumatic subarachnoid hemorrhages. *Journal of Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2017; 1 (46): 40-47 (in Russian).
 13. Lawton M. T., Vates G. E. Subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (3): 257-266.
 14. Pace A. et al. A subarachnoid haemorrhage-specific outcome tool. *Brain*. 2018; 141 (4): 1111-1121.
 15. Penn D.L. et al. Pathological mechanism underlying aneurysmal subarachnoid haemorrhage and vasospasm Elsevier Ltd. *Journal of clinical neuroscience*. 2015; 22 (1): 1-5.
 16. Sundström J. et al. Risk factors for subarachnoid haemorrhage: a nationwide cohort of 950 000 adults. *International journal of epidemiology*. 2019; 48 (6): 2018-2025.
 17. Van Ly J. et al. Convexity subarachnoid haemorrhage: a practical guide. *Practical Neurology*. 2023; 0: 1-9.
 18. You H., Li W., Chen Q. Effect of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage on Cerebrospinal Fluid Indicators. *Brain Sciences*. 2023; 13 (5): 778.
 19. Maher M., Schweizer T.A., Macdonald R.L. Treatment of spontaneous subarachnoid hemorrhage: guidelines and gaps. *Stroke*. 2020; 51 (4): 1326-1332.
 20. Meshcheryakova A.V., Dobychina M.V. Dynamics of epidemiological parameters and clinical features of subarachnoid hemorrhage in the Republic of Crimea. *Science symbol*. 2022; 2-1:71-77 (in Russian).
 21. Sano H. et al. Modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading system. *World neurosurgery*. 2015; 83 (5): 801-807.
 22. Bouchier B. et al. Course of headaches and predictive factors associated with analgesia failure following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2023; 35 (3): 333-337.
 23. Valeeva K.G., Yakupova A.A. The use of transcranial dopplerography to predict angiospasm in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2018; 5: 20-25 (in Russian).
 24. Marcolini E., Hine J. Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019; 20 (2): 203.
 25. Chen J. et al. Cost-Effective analysis of different diagnostic strategies in screening for aneurysms after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Academic Radiology*. 2022; 29: S36-S43.
 26. Dadabaev V.K. The use of the radiation method of research in the detection of morphological signs and the mechanism of formation of subarachnoid hemorrhages in traumatic brain injury. *Tver Medical Journal*. 2021; 5:92-98 (in Russian).
 27. Ganeeva I.R. Treatment of headache in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage in intensive care. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*. 2017; 3:164-169 (in Russian).
 28. Zinganell A. et al. Longitudinal ventricular cerebrospinal fluid profile in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in neurology*. 2022; 13: 861625.
 29. Gonçalves B. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective multicenter study in a middle-income country. *Neurocritical Care*. 2023; 38 (2): 378-387.
 30. Lindgren A., Vergouwen M.D., van der Schaaf I. et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8 (8): CD003085. doi:

- 10.1002/14651858.CD003085.pub3
31. Jaja B. N. R. et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *British Medical Journal*. 2018; 360: 1-17.
 32. Florez W. A. et al. Relationship between aspirin use and subarachnoid hemorrhage: A systematic Review and meta-analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2021; 200: 106320.
 33. Rass V. et al. Blood pressure changes in association with nimodipine therapy in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2023; 1-12. doi: 10.1007/s12028-023-01760-y
 34. Veldeman M. et al. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2016; 117 (1): 17-40.
 35. Ditz C. et al. Cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: angiographic pattern and its impact on the clinical course. *World Neurosurgery*. 2020; 138: e913-e921.
 36. Vivancos J. et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurología (English Edition)*. 2014; 29 (6): 353-370.
 37. Lindner A. et al. The location of intraparenchymal bleeding determines functional outcome after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *European Journal of Neurology*. 2023; 30 (2): 372-379.
 38. Shang F. et al. Predictive value of the serum albumin level on admission in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in Surgery*. 2021; 8: 719226. doi: 10.3389/fsurg.2021.719226
 39. Журило Д.И., Чугунов З.Г., Матвеев А.Н. Обзор и анализ различных методов интенсивной терапии при субарахноидальных кровоизлияниях. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2022; 1 (30): 25-32.
 40. Крылов В.В., Калинин А.А., Петриков С.С. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм. *Неврологический журнал*. 2014; 19 (5): 4-12.
- 10.1002/14651858.CD003085.pub3
 31. Jaja B.N.R. et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *British Medical Journal*. 2018; 360: 1-17.
 32. Florez W.A. et al. Relationship between aspirin use and subarachnoid hemorrhage: A systematic Review and meta-analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2021; 200: 106320.
 33. Rass V. et al. Blood pressure changes in association with nimodipine therapy in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2023; 1-12. doi: 10.1007/s12028-023-01760-y
 34. Veldeman M. et al. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2016; 117 (1): 17-40.
 35. Ditz C. et al. Cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: angiographic pattern and its impact on the clinical course. *World Neurosurgery*. 2020; 138: e913-e921.
 36. Vivancos J. et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurología (English Edition)*. 2014; 29 (6): 353-370.
 37. Lindner A. et al. The location of intraparenchymal bleeding determines functional outcome after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *European Journal of Neurology*. 2023; 30 (2): 372-379.
 38. Shang F. et al. Predictive value of the serum albumin level on admission in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in Surgery*. 2021; 8: 719226. doi: 10.3389/fsurg.2021.719226.
 39. Zhurilo D. I., Chugunov Z. G., Matveev A. N. Review and analysis of various intensive care methods for subarachnoid hemorrhages. *Health care of Yugra: experience and innovations*. 2022; 1 (30): 25-32 (in Russian).
 40. Krylov V.V., Kalinkin A.A., Petrikov S.S. Pathogenesis of vascular spasm and cerebral ischemia in non-traumatic subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms. *Neurological journal*. 2014; 19 (5): 4-12 (in Russian).

УДК [616.71-07.234:612.017]:577.175.5+615/357

Э.А. Майлян, Ю.А. Подольская, А.С. Прилуцкий, О.А. Трунова, А.Э. Багрий

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ АЛЛЕРГИИ И ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз – костная патология, связанная с метаболическими нарушениями, при которой отмечается снижение минеральной плотности кости, а также патологическое изменение ее микроархитектоники. Снижение прочности кости при остеопорозе приводит к высокому риску переломов [1-3]. Остеопороз занимает одно из первых мест среди патологий, которые имеют высокую распространенность и значимость для здоровья человека, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, а также сахарному диабету. Сейчас в мире более 250 млн людей страдают от остеопороза, при этом количество случаев продолжает расти.

Высокие показатели распространенности остеопороза и обусловленных заболеванием низкоэнергетических переломов характерны для различных регионов и стран мира, в том числе и для Российской Федерации [4]. Согласно данным Ярикова А.В. и соавт., за последние 14 лет количество случаев остеопороза на территории России увеличилось в 3,5 раза. С одной стороны, это подтверждает объективный рост заболеваемости этой патологией костной системы, а с другой стороны, это свидетельствует о совершенствовании диагностических мероприятий и увеличении выявляемости патологии среди населения [5]. По прогнозам Лесняк О.М. и соавт. к 2035 году количество диагностированных случаев остеопороза может достигнуть 159 тыс. случаев в год [6].

В последние годы в медицинской практике все чаще используется термин «коморбидность» остеопороза, который предполагает наличие у пациента одновременно двух и более патогенетически взаимосвязанных заболеваний [7]. Эти заболевания способны влиять друг на друга, в частности, обуславливать более быстрое развитие остеопороза и более тяжелые его проявления. Среди таких заболеваний можно выделить эндокринные расстройства, ревматические заболевания, онкологическую патологию и т.д. Каждое из этих состояний в силу своих патогенетических механизмов и/или особенностей терапии способствует потере минераль-

ной плотности кости и нарушению ее микроархитектоники. Необходимо отметить, что в последние годы были выполнены ряд исследований, которые подтверждают также связь остеопороза с аллергическими заболеваниями [8].

Аллергия является широко распространенной патологией во всем мире. К аллергическим заболеваниям относят бронхиальную астму (БА), атопический дерматит, аллергический ринит, ангионевротический отек, поллиноз и т.д. Статистические данные Всемирной Организации Здравоохранения показывают, что до 25% городского населения в промышленно развитых регионах страдает от аллергических заболеваний [9]. Около 348 миллионов человек в мире имеет БА [10]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, распространенность бронхиальной астмы в России составляет 7% от общего числа населения. Аллергический ринит отмечается у 4-32% населения земного шара, у 10-24% граждан Российской Федерации [11]. Высокую распространенность имеют также и такие аллергические патологии, как крапивница и атопический дерматит, доля которых среди кожных заболеваний составляет соответственно до 20% и 40% [12, 13]. Согласно официальным данным в России атопический дерматит диагностируется у 1290 человек на 100 тыс. населения [14].

Необходимо отметить, что в последние годы стали появляться доказательства возможной роли аллергической патологии в развитии ОП. Подтверждением этому являются выводы, сделанные рядом исследователей, в том числе Holgate S.T. и соавт. [15], Nachshon L. и соавт. [16], Wu C.Y. и соавт. [17], Lowe K.E. и соавт. [18].

В связи с этим целью настоящего обзора явился анализ зарубежных и отечественных научных публикаций, посвященных изучению механизмов, обуславливающих взаимосвязь аллергических заболеваний с остеопорозом, и де-

тально рассмотреть роль глюкокортикостероидов в развитии патологии костной ткани.

При подготовке работы использовались научные публикации, вышедшие в период 2009–2023 гг., представленные в электронных базах eLIBRARY, PubMed, PubMedCentral, GoogleScholar на английском и русском языках. Поиск выполняли по ключевым словам: остеопороз, аллергия, глюкокортикоиды, бронхиальная астма, цитокины, система RANKL/RANK/OPG, osteoporosis, allergies, glucocorticoids, bronchial asthma, cytokines, RANKL/RANK/OPG system и т.д.

Отбор для анализа проводили только среди полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Всего было найдено и изучено 367 статей. После тщательного анализа имеющейся информации для аналитического обзора была использована 41 публикация.

Ассоциации аллергических заболеваний с остеопорозом

В последние годы стали появляться доказательства возможной связи аллергической патологии с остеопорозом [8]. В частности, ассоциацией с патологией костной системы характеризуется БА. Ранее считалось, что данная ассоциация обусловлена воздействием на метаболизм костной ткани лекарственных средств, которые используются для лечения пациентов с БА. В первую очередь речь шла о глюкокортикостероидных препаратах. Однако имеются исследования, результаты которых демонстрируют, что на развитие остеопороза влияют не только препараты, назначаемые для лечения БА. Так, Holgate S.T. и соавт. [15] в своей работе показали, что БА ассоциируется с увеличением риска развития остеопороза в 1,74 раза (95% ДИ 1,55–1,94; $p < 0,001$). При этом как проводимая терапия БА (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,10–1,86; $p = 0,008$), так и отсутствие лечения (ОШ=1,96; 95% ДИ 1,66–2,31;

$p < 0,001$) не оказывало значительного влияния на выраженность ассоциации между БА и костной патологией.

Обнаружены также ассоциации остеопороза и с другой аллергической патологией. Так, у пациентов с IgE-опосредованной аллергией на молочный белок достаточно часто, в 27% случаев, со временем развивается остеопеническое состояние, чего не отмечается у лиц аналогичного возраста без аллергии [16]. Развитию заболевания костной системы может способствовать и аллергия на продукты с высоким содержанием витамина D (отдельные сорта рыб, черная икра, грибы, молоко, обогащенное витамином D, и т.д.). Исключение таких продуктов из рациона питания увеличивает риск формирования дефицита витамина D, играющего важную роль в метаболизме костной ткани [19].

Атопический дерматит также провоцирует развитие остеопороза. Тайские исследователи Wu С.У. и соавт. [17] утверждают, что в группе пациентов с атопическим дерматитом заболеваемость остеопорозом встречается достоверно чаще, превышая аналогичный показатель в контрольной группе в 4,72 раза. Lowe К.Е. и соавт. [18] также отмечают достоверную связь ($p < 0,05$) между наличием у пациентов атопического дерматита и снижением минеральной плотности кости, увеличением риска переломов отдельных костей скелета.

G. Shalom и соавт. [20] провели исследование с целью оценки связи между хронической крапивницей и остеопорозом. В ходе исследования было выявлено, что для пациентов с хронической крапивницей характерен более высокий риск развития остеопороза (ОШ=1,23; 95% ДИ 1,10–1,37; $p < 0,001$).

Причины коморбидности аллергии и остеопороза

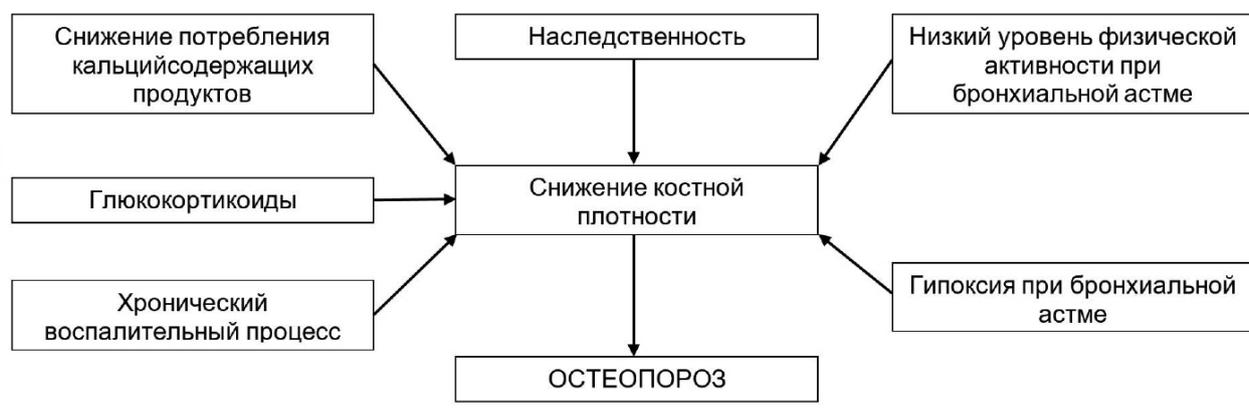


Рис. Факторы, влияющие на развитие остеопороза при аллергических заболеваниях.

Механизмы, способствующие развитию остеопороза при аллергии, изучены не до конца. Имеющиеся к настоящему времени результаты исследований свидетельствуют о возможном наличии нескольких этиопатогенетических факторов, которые обуславливают ассоциацию аллергического процесса с развитием патологии костной ткани (см. рис.).

Остеопороз является типичной полигенной патологией. Ключевую роль в этиопатогенезе заболевания отводят генетическому фактору. Установлено, что до 60-90% случаев остеопороза обусловлено генетической предрасположенностью [21, 22]. В связи с этим риск развития остеопороза значительно увеличивается у лиц, имеющих ближайших родственников со снижением плотности кости и переломами при минимальной травме.

Наряду с генетической составляющей в этиопатогенезе заболевания существенную роль играют и негенетические факторы. Таких факторов, которые способствуют фенотипическому проявлению генетической предрасположенности к остеопорозу, достаточно много (женский пол, менопауза, низкая масса тела, дефицит витамина D и кальция, гиподинамия, недостаточное питание, курение и т.д.).

К негенетическим факторам можно отнести и назначение безмолочной диеты больным с аллергической непереносимостью молока и молочных продуктов [23]. Такая диета приводит к значительному снижению алиментарного потребления кальция, необходимого для образования кости, вследствие чего повышается риск остеопороза.

Низкий уровень физической активности, гиподинамия, характерные для некоторых аллергических заболеваний, например, для тяжелой формы БА, также могут быть причиной наличия взаимосвязи между аллергией и остеопорозом. Снижение механической нагрузки на костные структуры сочетается с угнетением анаболических процессов в костной ткани, подавлению активности остеобластов и формированию, в конечном итоге, остеопоротических нарушений [24].

Негативное влияние на костную ткань оказывает также системный хронический воспалительный процесс, который сопровождается любутой патологией, связанную с реакциями гиперчувствительности [25]. В ходе системного воспаления при аллергии увеличивается продукция таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-17 и т.д., которые обладают свойством как непосредственно стимулировать активность остеокластов, так и опосредованно повышать функцию остеокластов че-

рез усиление синтеза лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL), вызывая дисбаланс в системе OPG/RANK/RANKL, что приводит к увеличению резорбции кости и уменьшению ее прочности [25-28].

На костную ткань может оказывать воздействие прием отдельных лекарственных средств, используемых в терапии аллергических заболеваний. При обследовании пациентов пожилого возраста (более 60 лет) показано, что прием антагонистов рецепторов гистамина 1 типа (H1RA) увеличивает плотность кости в зоне шейки бедра (0,74 г/см² против 0,72 г/см²; p=0,037), в то время как прием антагонистов рецепторов гистамина 2 типа (H2RA) приводит к ее снижению (0,69 г/см² против 0,72 г/см²; p=0,003) [29]. Данные результаты указывают на возможное благоприятное влияние блокаторов H1-гистаминовых рецепторов на плотность кости и риск развития остеопороза. Однако механизм действия как H1RA, так и H2RA на ремоделирование костей у человека остается неясным.

Особенно выражены неблагоприятные эффекты на костную ткань у часто назначаемых при аллергии препаратов глюкокортикостероидов, которые нарушают физиологический баланс между функцией остеобластов и остеокластов и усиливают резорбцию костной ткани.

Ятрогенная коморбидность остеопороза, обусловленная приемом препаратов глюкокортикостероидов больными с аллергией

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко применяются в лечении различных заболеваний. По оценкам исследований Compston J. и соавт. [30], 1-2% населения мира получают длительную пероральную терапию вышеуказанными препаратами. ГКС вызывают целый ряд побочных эффектов и осложнений, включая метаболические аномалии, нарушение синтеза половых гормонов. Прием ГКС является наиболее распространенной причиной вторичного остеопороза. Негативные последствия избытка глюкокортикостероидов на скелет известны уже более 80 лет. Показано, что потеря плотности костной ткани наблюдается уже через 3-6 месяцев непрерывной пероральной терапии глюкокортикостероидами [30]. Причем, эффекты воздействия ГКС на плотность кости и показатели риска переломов зависят не только от длительности приема препаратов, но также и от пути поступления в организм, дозы препаратов.

Часто используемыми формами ГКС при лечении аллергических заболеваний являются пероральные и ингаляционные. В частности, препараты глюкокортикостероидных гормонов в виде ингаляционных форм или средств для системного воздействия часто назначаются боль-

ным с БА. Показано, что прием кортикостероидов при лечении БА увеличивает риск развития ОП [31]. При этом очень важным является тот факт, что вероятность остеопороза возрастет как при приеме пероральных форм препаратов (ОШ = 2,13; 95% ДИ 1,15-3,93), так и ингаляционных средств (ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,27-3,31). Наличие у больного БА и прием кортикостероидов для лечения обуславливает рост частоты вертебральных переломов в 2,6 раза.

Механизмы, посредством которых ГКС повышают риск развития остеопороза, разнообразны и включают воздействие на различные системы организма. Эти механизмы условно можно разделить на прямые и непрямые. К прямым механизмам относится снижение выработки гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Прямое воздействие ГКС на клетки костной системы происходит через влияние на Wnt-сигнальный путь и экспрессию склеростина, костные морфогенетические белки (BMP), цитокиновую систему RANKL/RANK/OPG.

Так, доказано, что избыток глюкокортикоидов ингибирует Wnt-сигнальный путь в мезенхимальных клетках-предшественниках, что приводит к превалированию их дифференцировки в адипоциты, а не в остеобласты [30]. В экспериментальных исследованиях на мышах установлено, что ГКС ослабляют дифференцировку остеобластов у мышей *in vitro*, снижая при этом экспрессию Wnt7b и Wnt10. Одновременно высокие дозы ГКС усиливают экспрессию ингибиторов сигнального пути Wnt, таких как dickkopf-1 (DKK1), SFRPs, Wif1 и склеростин. Эти данные указывают на то, что ГКС могут вызывать нарушения в сигнальном пути Wnt в клетках костной ткани, следствием чего является развитие патологии костной ткани, в том числе остеопороза [32].

Костные морфогенетические белки (BMP), как и Wnt-белки, также играют важную роль в регуляции остеогенной и адипогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток. BMP – это кислые гликопротеины с сильными остеогенными свойствами, которые направленно способствует дифференцировке мезенхимальных клеток в остеобласты. Они участвуют не только в процессах созревания остеобластов, но также влияет и на дифференцировку, пролиферацию остеокластов и хондроцитов [33]. Было установлено, что глюкокортикоиды подавляют экспрессию гена BMP2, и тем самым замедляют дифференцировку остеобластов. В клетках преостеобластах глюкокортикоиды также повышают экспрессию гена антагониста BMP2, что

также приводит к нарушению дифференцировки остеобластов [32].

Необходимо отметить, что глюкокортикоиды индуцируют апоптоз остеоцитов, которые играют важную роль в ремоделировании кости, вследствие чего снижается целостность кости и увеличивается риск переломов. Избыток глюкокортикоидов индуцирует выработку остеоцитами склеростина и белка Dickkopf-1 (DKK1), которые подавляют сигнальный путь Wnt. Развивающаяся при этом активация рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом гамма (PPAR γ), приводит к преимущественной дифференцировке мезенхимальных предшественников в адипоциты, а не в остеобласты [34].

К настоящему времени установлено влияние препаратов ГКС на функционирование цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG – элемента гуморальной регуляции костного ремоделирования и важного звена гомеостаза костной ткани [35]. Эта система участвует в активации NF- κ B-сигнального пути и остеокластогенеза. Формирование на остеокластах и их клетках-предшественниках комплекса RANKL со своим специфическим рецептором (RANK) ведет к повышению активности генов, которые детерминируют тартрат-устойчивую кислотную фосфатазу, катепсин К и другие молекулы, которые играют важную роль в обеспечении функции остеокластов и отражают их активность [26, 27]. Поэтому образование комплекса RANKL-RANK сопровождается мощной стимуляцией функции остеокластов – увеличивается их активность, а апоптоз, наоборот, уменьшается. Учитывая важнейшую регулируемую роль цитокина RANKL в созревании и дифференцировке остеокластов, становится понятным то, что увеличение продукции RANKL обуславливает повышение активности и продолжительности жизни остеокластов, усиление резорбции костной ткани, что способствует развитию остеопороза [36].

Важным компонентом цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG является остеопротегерин – OPG [37]. OPG, также как RANKL и RANK, относится к цитокинам суперсемейства фактора некроза опухолей. Являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL, цитокин ингибирует дифференцировку предшественников остеокластов в зрелые клетки и снижает их функциональную активность. Поэтому OPG оказывает ингибирующее влияние на процессы резорбции костной ткани, предупреждая развитие остеопороза.

Различными клиническими исследованиями глюкокортикоидиндуцированного остеопороза показана критическая взаимосвязь изменений в системе RANK/RANKL/OPG со степенью

костной резорбции. Доказано, что прием ГКС сопровождается усилением экспрессии RANKL [37], а в опытах *in vitro* подтверждена ингибирующая роль ГКС по отношению к продукции OPG [38]. Таким образом, прием пациентами ГКС сопровождается достоверным повышением индекса RANKL/OPG и эти изменения прямо коррелируют как с уровнями сывороточных маркеров костной резорбции, так и соответствующих показателей в моче.

Наряду с прямыми эффектами на клетки костной ткани препараты ГКС также и путем опосредованных (непрямых) механизмов способны увеличивать риск развития остеопороза. Исследование Hua J. и соавт. [39] показали, что ГКС подавляют секрецию гормона роста (ГР) и активность инсулинового фактора роста-1 (ИФР-1). ГР оказывает многостороннее анаболическое и антикатаболическое действие на клетки и ткани организма человека, в том числе и на костную систему. Для нормального развития костей вместе с гормоном роста необходим и ИФР-1. Недавние исследования показали, что дексаметазон снижает синтез мРНК как ГР, так и ИФР-1, а также подавляет экспрессию их специфических рецепторов [39].

Кортикостероиды оказывают воздействие и на продукцию других гормонов. Избыток ГКС приводит к подавлению синтеза андростендиона надпочечниками, в результате чего снижается надпочечниковая продукция эстрогена и эстрадиола, что повышает риск развития остеопороза. После наступления менопаузы потеря костной массы становится более выраженной из-за дефицита половых гормонов, поскольку уровень эстрадиола снижается на 90%, а уровень циркулирующего тестостерона – на 25-50%. У женщин, вступающих в менопаузу, увеличивается скорость костного ремоделирования, повышается резорбция костной ткани и снижается ее синтез, что приводит к необратимой потере костной ткани [40]. Прием ГКС женщинами постменопаузального возраста усугубляет обусловленное возрастом снижение продукции половых гормонов и приводит к усилению резорбтивных процессов в костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в последние годы появились доказательства коморбидности остеопороза и аллергии. Показано, что наличие бронхиальной астмы увеличивает риск развития остеопороза вне зависимости от получения больными противоаллергической терапии. Установлено снижение минеральной плотности кости и у больных с другой аллергической патологией – атопическим дерматитом, крапивницей и т.д. Факторы, обеспечивающие связь между остеопорозом и аллергиями многообразны. Влияние аллергического процесса на развитие остеопоротических нарушений может быть опосредовано использованием гипоаллергенной диеты при пищевой аллергии, которая может приводить к снижению поступления в организм человека кальция, витамина D и других важных для костеобразования нутриентов. Также формированию остеопороза может способствовать гиподинамия и гипоксия при бронхиальной астме.

Негативное влияние на костную ткань оказывает системный хронический воспалительный процесс, который является неотъемлемой частью патогенеза аллергических реакций и сопровождается повышением продукции таких остеокластогенных цитокинов, как IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α и др. Однозначно доказано и влияние на плотность и структуру кости препаратов, используемых в лечении аллергических заболеваний. Особенно выраженное негативное воздействие на костную ткань оказывает использование глюкокортикостероидных препаратов, которые нарушают физиологический баланс функции остеобластов и остеокластов и способствуют усилению резорбции костной ткани путем угнетения Wnt-сигнального пути, увеличения продукции склеростина и остеокластогенного цитокина RANKL, угнетения экспрессии костных морфогенетических белков и т.д.

Накопившиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в области коморбидности остеопороза и аллергии, поиска новых патогенетических механизмов взаимодействия их между собой. Вместе с тем, уже сегодня полученные результаты могут быть успешно использованы в практических нуждах и учитываться врачами в повседневной деятельности.

Э.А. Майлян, Ю.А. Подольская, А.С. Прилуцкий, О.А. Трунова, А.Э. Багрий

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ АЛЛЕРГИИ И ОСТЕОПОРОЗА

В последние годы появились данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между остеопорозом и аллергическими заболеваниями. Было продемонстрировано, что наличие бронхиальной астмы увеличивает риск развития остеопороза независимо от аллергической терапии, получаемой пациентами. Снижение минеральной плотности костной ткани также наблюдается у лиц с другими аллергическими состояниями, такими как атопический дерматит, крапивница и т.д. Факторы, лежащие в основе связи между остеопорозом и аллергией, разнообразны. Влияние аллергического процесса на развитие остеопоротических расстройств может быть опосредовано гипоаллергенной диетой в случаях пищевой аллергии, в результате чего может наблюдаться снижение потре-

бления кальция, витамина D и других необходимых питательных веществ, имеющих решающее значение для формирования костей. Также могут способствовать развитию остеопороза малоподвижный образ жизни и гипоксия, связанные с бронхиальной астмой. Негативное воздействие на костную ткань особенно заметно при применении глюкокортикостероидных препаратов больным с аллергическими заболеваниями. Воздействуя на костную ткань различными путями, глюкокортикостероиды нарушают физиологический баланс между остеобластами и остеокластами, способствуют усиленной резорбции кости.

Ключевые слова: остеопороз, аллергия, коморбидность.

E.A. Maylyan, Y.A. Podolskaya, A.S. Prilutsky, O.A. Trunova, A.E. Bagriy

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

COMORBIDITY MECHANISMS OF ALLERGY AND OSTEOPOROSIS

In recent years, there have been studies on the relationship between osteoporosis and allergic diseases. It has been demonstrated that the presence of bronchial asthma increases the risk of osteoporosis, regardless of the allergic therapy received by patients. Decreased bone mineral density has also been observed in individuals with other allergic conditions such as atopic dermatitis and urticaria, among others. The factors underlying the link between osteoporosis and allergies are diverse. The influence of the allergic process on the development of osteoporotic disorders may be mediated by the adoption

of a hypoallergenic diet in cases of food allergies, which can lead to a reduced intake of calcium, vitamin D and other essential nutrients crucial for bone formation. In addition, sedentary lifestyle and hypoxia associated with bronchial asthma can contribute to the development of osteoporosis. The negative effect on bone tissue is particularly pronounced when using glucocorticosteroid drugs. By affecting bone tissue in various ways, glucocorticosteroids disrupt the physiological balance between osteoblasts and osteoclasts, promoting bone resorption.

Key words: osteoporosis, allergy, comorbidity.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Martinis M., Sirufo M.M., Ginaldi L. Osteoporosis: Current and Emerging Therapies Targeted to Immunological Checkpoints. *Curr Med Chem.* 2020; 27 (37): 6356-6372. doi: 10.2174/0929867326666190730113123.
2. Irelli A., Sirufo M.M., Scipioni T., De Pietro F., Pancotti A. et al. Breast cancer patients re-ceiving denosumab during adjuvant aromatase inhibitors treatment: who are the «inadequate responders» patients to denosumab?. *J BUON.* 2020; 25 (2): 648-654.
3. Muñoz-Torres M., Aguado P., Daudén E., Carrascosa J.M., Rivera R. Osteoporosis and Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2019; 110 (8): 642-652. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.005.
4. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Барышева Ю.В., Ганерт О.А., Калугина В.В., и др. Много-факторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 2: 187-190.
5. Яриков А.В., Смирнов И.И., Хомченков М.В., Перлмуттер М.Ю. и др. Остеопороз: эпидемиология, современные методы диагностики, профилактики, принципы лечения. *Амурский медицинский журнал.* 2020; 2

REFERENCES

1. De Martinis M., Sirufo M.M., Ginaldi L. Osteoporosis: Current and Emerging Therapies Targeted to Immunological Checkpoints. *Curr Med Chem.* 2020; 27 (37): 6356-6372. doi: 10.2174/0929867326666190730113123.
2. Irelli A., Sirufo M.M., Scipioni T., De Pietro F., Pancotti A. et al. Breast cancer patients receiving denosumab during adjuvant aromatase inhibitors treatment: who are the «inadequate responders» patients to denosumab?. *J BUON.* 2020; 25 (2): 648-654.
3. Muñoz-Torres M., Aguado P., Daudén E., Carrascosa J.M., Rivera R. Osteoporosis and Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2019; 110 (8): 642-652. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.005.
4. Ershova O.B., Belova K.Yu., Barysheva Yu.V., Ganert O.A., Kalugina V.V., i dr. Mnogofaktornost' razvitiya osteoporoz-a: obzor nauchnykh issledovaniy kafedry terapii Instituta poslediplomnogo obrazovaniya Yaroslavskego gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 2: 187-190 (in Russian).
5. Yarikov A.V., Smirnov I.I., Khomchenkov M.V., Perlmutter M.Yu. i dr. Osteoporoz: epidemiologiya, sovremennye metody diagnostiki, profilaktiki, printsipy lecheniya. *Amurskii meditsinskii zhurnal.* 2020; 2 (30): 48-56 (in Russian).
6. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N.

- (30): 48-56.
6. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты про-блемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018; 24 (1): 155-168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
 7. Джоунс О., Струков В., Кислов А., Еремина Н. и др. Коморбидный остеопороз: про-блемы и новые возможности диагностики (1 ч.). Врач. 2017; 10: 23-27.
 8. Майлян Э.А., Подольская Ю.А. Ассоциации аллергических заболеваний с остеопорозом (обзор литературы). Медико-социальные проблемы семьи. 2022; 27 (4): 111-116.
 9. Азизова К.Ш., Абдурахманова Н.Р., Курбанов А.Г., Малакаева З.А. и др. Исследования коморбидности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Междуна-родный научно-исследовательский журнал. 2023; 1 (127): 1-4. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.54.
 10. Azizieh F., Raghupathy R., Shehab D., Al-Jarallah K., Gupta R. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a pro-resorptive bias. Menopause. 2017; 24 (9): 1057-1064. doi: 10.1097/GME.0000000000000885.
 11. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит. РАЖ. 2017; (2): 47-54.
 12. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., Craig T., Dreyfus D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133 (5): 1270-1277
 13. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32 (5): 657-682. doi: 10.1111/jdv.14891.
 14. Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н., Агейкин А.В. Современные проявления эпидемического процесса и особенности течения атопического дерматита. Фундаментальные исследования. 2014; 10 (8): 1528-1531
 15. Holgate S.T., Wenzel, S., Postma, D., Weiss S.T., Renz H., Sly P.D. Asthma. Nat Rev Dis Primers. 2015; 21 (8): 1341-1349. doi: 10.1038/nrdp.2015.25.
 16. Nachshon L., Goldberg M.R., Schwartz N., Sinai T., Amitzur-Levy R. et al. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134 (5): 1108-1113.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.026.
 17. Wu C.Y., Lu Y.Y., Lu C.C., Su Y.F., Tsai T.H., Wu C.H. Osteoporosis in adult patients with atopic dermatitis: A nationwide population-based study. PLoS One. 2017; 12 (2): e0171667. doi: 10.1371/journal.pone.0171667.
 18. Lowe K.E., Mansfield K.E., Delmestri A., Smeeth L., Roberts A. et al. Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2020; 145 (2): 563-571. doi: 10.1016/j.jaci.2019.09.015.
 19. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 2: 227-233. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233.
 20. Shalom G., Kridin K., Babaev M., Magen E., Tiosano S. et al. Chronic urticaria and osteoporosis: a longitudinal, community-based cohort study of 11 944 patients. Br J Dermatol. 2019; 180 (5): 1077-1082. doi: 10.1111/bjd.17528.
 21. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. Остеопороз и остеопатии. 2015; 2: 15-19.
 22. Майлян Э.А. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин. Медицинский вестник Юга России. 2016; 1: 33-40.
 23. Garg N.K., Silverberg J.I. Eczema is associated with osteoporosis and fractures in adults: a US population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135 (4): 1085-1087. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.043.
 24. Zhao D., Hua R., Riquelme M.A., Cheng H., Guda T. et al. Osteocytes regulate bone anabolic response to mechanical loading in male mice via activation of integrin $\alpha 5$. Bone Res. 2022; 10 (1): 49. doi: 10.1038/s41413-022-00222-z.
 25. Kumarathas I., Harsløf T., Andersen C.U., Langdahl

- Osteocytes regulate bone anabolic response to mechanical loading in male mice via activation of integrin $\alpha 5$. *Bone Res.* 2022; 10 (1): 49. doi: 10.1038/s41413-022-00222-z.
25. Kumarathas I., Harsløf T., Andersen C.U., Langdahl B., Hilberg O. et al. The risk of osteoporosis in patients with asthma. *Eur Clin Respir J.* 2020; 7 (1): 1763612. doi: 10.1080/20018525.2020.1763612.
 26. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцев З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020; 1: 133-139. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87.
 27. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России.* 2020; 11 (2): 6-18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2.
 28. Castañeda S., Garcés-Puentes M.V., Bernad Pineda M. Pathophysiology of osteoporosis in chronic inflammatory joint diseases. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021; 13 (1): 32-38 doi: 10.4321/S1889-836X2021000100006
 29. Kinjo M., Setoguchi S., Solomon D.H. Antihistamine therapy and bone mineral density: analysis in a population-based US sample. *Am J Med.* 2008; 121 (12): 1085-1091. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.036.
 30. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018; 61 (1): 7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2.
 31. Dam T.T., Harrison S., Fink H.A., Ramsdell J., Barrett-Connor E. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (8): 1341-1349. doi: 10.1007/s00198-009-1076-x.
 32. Han L., Wang B., Wang R., Gong S., Chen G., Xu W. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10 (1): 377. doi: 10.1186/s13287-019-1498-0.
 33. Gao Y., Chen N., Fu Z., Zhang Q. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Bio-molecules.* 2023; 13 (3): 483. doi: 10.3390/biom13030483.
 34. Cheng C.H., Chen L.R., Chen K.H. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1376. doi: 10.3390/ijms23031376.
 35. Башкова И.Б., Мадянов И.В. Принципы ведения пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом. *РМЖ.* 2018; 12 (II): 99-102.
 36. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е. И. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность. *Журнал акушерство и женских болезней.* 2018; 3: 83-94. doi: 10.17816/JOWD67383-94
 37. Миromanov A.M., Gusev K.A. Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы. *Травматология и Ортопедия в России.* 2021; 27 (4): 120-130. doi: 10.21823/2311-2905-1609.
 38. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зувев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2: 51-59. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.
 39. Hua J., Huang J., Li G., Lin S., Cui L. Glucocorticoid induced bone disorders in children: Research progress in treatment mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* . 2023; 14: 1119427. doi: 10.3389/fendo.2023.1119427.
 40. Марченкова Л.А., Древал А.В., Полякова Е.Ю. Патогенез, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у женщин в период постменопаузы. Эффективная фармакотерапия. 2011; S: 10-14.
 - B., Hilberg O. et al. The risk of osteoporosis in patients with asthma. *Eur Clin Respir J.* 2020; 7 (1): 1763612. doi: 10.1080/20018525.2020.1763612.
 26. Ignatenko G.A., Mailyan E.A., Nemsadze I.G., Rumyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S. Rol' tsitokinov v remodelirovaniy kostnoi tkani v norme i patologii. *Tavr-icheskiy mediko-biologicheskii vestnik.* 2020; 1: 133-139 (in Russian). doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-82-87.
 27. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A. i dr. Rol' tsitokinov v remodelirovaniy kostnoi tkani i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoza. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii.* 2020; 11 (2): 6-18 (in Russian). doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2.
 28. Castañeda S., Garcés-Puentes M.V., Bernad Pineda M. Pathophysiology of osteoporosis in chronic inflammatory joint diseases. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021; 13 (1): 32-38 doi: 10.4321/S1889-836X2021000100006
 29. Kinjo M., Setoguchi S., Solomon D.H. Antihistamine therapy and bone mineral density: analysis in a population-based US sample. *Am J Med.* 2008; 121 (12): 1085-1091. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.036.
 30. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018; 61 (1): 7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2.
 31. Dam T.T., Harrison S., Fink H.A., Ramsdell J., Barrett-Connor E. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (8): 1341-1349. doi: 10.1007/s00198-009-1076-x.
 32. Han L., Wang B., Wang R., Gong S., Chen G., Xu W. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10 (1): 377. doi: 10.1186/s13287-019-1498-0.
 33. Gao Y., Chen N., Fu Z., Zhang Q. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Biomolecules.* 2023; 13 (3): 483. doi: 10.3390/biom13030483.
 34. Cheng C.H., Chen L.R., Chen K.H. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1376. doi: 10.3390/ijms23031376.
 35. Bashkova I.B., Madyanov I.V. Printsipy vedeniya patsientov s glyukokortikoidnym osteoporozom. *RMZh.* 2018; 12 (II): 99-102 (in Russian).
 36. Shalina M.A., Yarmolinskaya M.I., Abashova E. I. Vliyaniye gormonal'noi terapii na kostnuyu tkan': mify i real'nost'. *Zhurnal akusherstvo i zhenskikh boleznei.* 2018; 3: 83-94 (in Russian). doi: 10.17816/JOWD67383-94
 37. Miromanov A.M., Gusev K.A. Gormonal'naya regulyatsiya osteogeneza: obzor literatury. *Travmatologiya i Ortopediya v Rossii.* 2021; 27 (4): 120-130. doi: 10.21823/2311-2905-1609 (in Russian).
 38. Gershtein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskii N.E. Ligand-retseptornaya sistema RANK/RANKL/OPG i ee rol' pri pervichnykh novoobrazovaniyakh kostei (analiz literatury i sobstvennye rezul'taty). *Uspekhi molekulyarnoi onkologii.* 2015; 2: 51-59 (in Russian). doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.
 39. Hua J., Huang J., Li G., Lin S., Cui L. Glucocorticoid induced bone disorders in children: Research progress in treatment mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* . 2023; 14: 1119427. doi: 10.3389/fendo.2023.1119427.
 40. Marchenkova L.A., Dreval' A.V., Polyakova E.Yu. Patogenez, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u zhenshchin v period postmenopauzy. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011; S: 10-14 (in Russian).

УДК 616.98:579.841.95 (477.62)

О.Н. Домашенко¹, Л.В. Скрипка², Д.Ю. Хоменко¹, В.В. Капран¹, Л.С. Акимова²¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ДНР», Донецк

ТУЛЯРЕМИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ДОНБАССА

Туляремия – актуальное природно-очаговое заболевание в связи с выраженной патогенностью возбудителя (*Francisella tularensis*), который отнесён к потенциальным агентам биотерроризма [1-4]. Основным резервуаром инфекции являются представители семейства мышинных и хомяковых, зайцы, овцы, кошки. Возможно инфицирование через укусы комаров, слепней и иксодовых клещей [5]. Туляремия широко распространена на Евразийском и Американском континентах [6]. Туляремия регистрируется во многих странах Европы: в Швеции, Финляндии, Норвегии, Словакии, Чехии, Испании, Венгрии, Германии, Франции, Польше, на долю которых приходится более 95% случаев туляремии в Европе [7]. В 2021 году 26 стран ЕС сообщили о 876 подтвержденных случаях туляремии с уровнем заболеваемости 0,20 на 100 000 населения. Около 80% территории юга России занимают активные природные очаги туляремии [8]. Циркулируя в природных очагах, туляремийный микроб может вызывать значительные вспышки заболевания среди широкого круга хозяев, а также у человека, что представляет серьезную проблему для практического здравоохранения [9]. В 2022 г. туляремия в России зарегистрирована в 7 Федеральных округах у 110 больных. Наибольшая заболеваемость наблюдалась в Северо-Кавказском федеральном округе и Ставропольском крае [10]. В Российской Федерации преобладают язвенно-бубонная и бубонная формы (46,2-39,3%), протекающие в средне-тяжелой и легкой формах [11]. В Донецкой области в 1946-1949 г. г. наблюдались вспышки туляремии, при которых выявлено 196 больных. Высокая заболеваемость была обусловлена значительной эпизоотией среди грызунов [12]. В Донецком регионе имеются природные очаги туляремии, регистрируется заболеваемость среди людей. С учетом эпизоотической и эпидемической активности и риска заражения туляремией исследователи относят регион к территориям высокого эпидемического риска [13]. До начала боевых действий в 2014 г. в Донецкой области зарегистрированы природные очаги туля-

ремии в 74 населенных пункта, где при серологическом исследовании материала из окружающей среды определена циркуляция возбудителя [14, 15]. Анализ динамики заболеваемости туляремией в Донецком регионе с середины прошлого века позволил установить периодичность эпидемического процесса со значительными подъемами заболеваемости, включая вспышечную, и длительные периоды благополучия с отсутствием заболеваний у людей, что было подтверждено совместными исследованиями сотрудников отдела особо опасных инфекций Донецкой СЭС и Ростовского-на-Дону НИПЧИ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить распространение туляремии среди различных групп населения Донецкого региона в условиях военного времени, клинические особенности заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2022 г. обследован 51 больной в возрасте 14-93 лет (средний возраст – 39,7). Мужчины составили преимущественное большинство (74,5%), женщины – 25,5%. 26 (51,0%) заболевших были жителями трех сельских районов региона (Новоазовский, Амвросиевский, Тельмановский), 25 (49,0%) – из числа спецконтингента. Диагноз туляремии подтвержден в лабораториях ООИ РЦ СЭН ГСЭН МЗ ДНР и МО РФ у каждого заболевшего двумя серологическими реакциям: РА и РНГА с выявленными титрами 1:100-1:400 и 1:5200-1:40960 соответственно. Диагностический титр антител в РА 1:100 и выше. Следует отметить, что специфические антитела в РА появлялись достаточно поздно – на 3-4 неделе заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2022 г. лабораторией особо опасных инфекций РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР выявлены анти-

тела к туляремии в титрах 1:40-1:160 в погадках хищных птиц, собранных на территории Новоазовского района, а также выделено 4 культуры *Francisella tularensis*, подвид *holarctica*, биовар II, *ery R* (эритромицинустойчивый). У отловленных мышей определялись антитела к туляремии в титре 1:20-1:80, что свидетельствует об активизации эпизоотического процесса среди мышевидных грызунов. В ходе противоэпидемических мероприятий в 2023 г. в очаге туляремии в соседнем Тельмановском районе была отобрана проба воды в реке Грузской Еланчик, из которой лабораторией ООИ РЦ СЭН выделена культура возбудителя туляремии. Все заболевшие отмечали наличие грызунов по месту жительства, работы и постоянного или временного пребывания. У всех больных, проживавших в сельской местности, на подворьях содержались домашняя птица, крупный и мелкий рогатый скот, собаки. Выявлено 4 семейных очага (9 пациентов), включая 1 ребенка 14 лет. 5 больных, проживая в трех районах, работали на одной животноводческой ферме. 3 случая заболевания наблюдались у учителя, повара, уборщицы, работавших в одной сельской школе. У 8 пациентов туляремия была выявлена в результате проводимого мониторинга за лихорадящими, госпитализированными в инфекционные стационары Республики. Подъем заболеваемости туляремией наблюдался в осенне-зимний период.

Бронхитический вариант диагностирован у 28 больных (63,6%): у 6 (21,4%) – в инфекционном отделении, у 22 (78,6%) – наблюдался амбулаторно в очагах. Больным первично устанавливались диагнозы «ОРВИ», «бронхит». Начало заболевания острое, в первые сутки температура с ознобом достигала 37,8-39,3°C, интоксикация выражена умеренно. Пациенты жаловались на першение в горле, сухой кашель, головную боль, слабость. У 37,3% кашель был интенсивный. У 1-го больного наблюдался ларингит. В 81,1% случаев отмечена яркая гиперемия слизистой ротоглотки. В легких выслушивалось жесткое дыхание. Рентгенологические/СКТ изменения в легких отсутствовали. У 51,1% больных заболевание протекало в среднетяжелой форме, у 5-х (17,9%) – в тяжелой, у 7 (25%) – в легкой. Тяжесть заболевания была обусловлена интоксикацией, ни в одном случае не наблюдались симптомы ОДН. У всех пациентов отмечена лимфаденопатия. У 10 пациентов (35,7%) была увеличена печень. Антибактериальная терапия проводилась левофлоксацином, 10 пациентов (35,7%), лечившихся амбулаторно, антибиотики не получали. Течение болезни до двух недель, осложнения не наблюдались.

Туляремийная пневмония характеризовалась острым началом с выраженной интоксикацией, ознобом, повышением температуры до 40,0-39,3°C, слабостью, головной болью, болью в грудной клетке, у большинства – выраженной миалгией нижних конечностей, ломотой в теле. У 1/3 больных в течение первых 3-4 дней болезни наблюдались незначительные катаральные явления в виде заложенности носа, першения или боли в горле. Кашель наблюдался с первого дня болезни, непродуктивный, у 37,5% – интенсивный. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована, без налета на миндалинах. Лимфоузлы шеи и подмышечных областей увеличены до 1,5-2,0 см, чувствительные при пальпации. Преимущественно (75%) определялось одностороннее долевое поражение легких, в том числе и верхней. У 68,8% пациентов данной группы аускультативные данные соответствовали критериям атипичной пневмонии (жесткое дыхание, сухие хрипы), у 31,2% выслушивались крепитация и влажные хрипы. У половины больных пневмония имела среднетяжелое течение, без дыхательной недостаточности (SpO_2 96-99%), с обычными сроками выздоровления, однако у остальной половины течение болезни было затяжным: наблюдался пролонгированный субфебрилитет с сохраняющимися ускоренной СОЭ, СКТ/Ro признаками воспалительного процесса до 1,5-2,5 месяцев. У 1-го больного отмечено абсцедирование воспалительного очага. У 4 больных (25%) пневмония была двусторонней, с перибронхиальным и медиастанальным лимфаденитом, дыхательной недостаточностью 1-2 степени, у 1-го – осложненная плевритом. Течение заболевания тяжелое, рецидивирующее. У всех больных пневмоническим вариантом туляремии отмечено увеличение печени с умеренной гиперферментемией. У больных туляремийной пневмонией в анализе крови наблюдался нормоцитоз, палочкоядерный сдвиг, ускоренная СОЭ (29-44 мм/час). У 2-х пациентов в моче – протеинурия, цилиндрурия.

Ангинозно-бубонная форма туляремии наблюдалась у 5 (9,8%) лиц, относящихся к спецконтингенту, которые употребляли не защищенную от грызунов воду. У всех заболевших отмечалось тяжелое течение: выраженная интоксикация с высокой (>39,0°C) температурой, интенсивная боль в горле, односторонний тонзиллит, углочелюстной лимфаденит до 3×4 см. Помимо регионарного бубона, отмечались шейно-подмышечная лимфаденопатия, увеличение печени. Пациенты были поздно госпитализированы в стационар – на второй-третьей волне лихорадки после 7-12 дневного амбулаторного лечения по поводу «ОРВИ», «ангины». У 1-го боль-

ного с начала болезни наблюдалась диарея, к 20 дню заболевания на фоне субфебрилитета появился полиартрит с вовлечением в процесс коленных, голеностопных и правого плечевого суставов, лабораторно был подтвержден иерсиниоз: в РНИФ выявлены IgM к *Yer. Enterocolitica*, серовары O3+, O6+. Данный случай расценен как микст-инфекция. У всех пациентов с ангинозно-бубонной формой туляремии имело место длительное течение (до 1,5-2 месяцев) с рецидивами субфебрилитета, лимфаденопатии.

Септическая форма туляремии выявлена у 2-х больных. У 25-летнего иммунокомпетентного заболевшего из числа спецконтингента, находившегося в терапевтическом отделении, на фоне интоксикации наблюдалась гектическая лихорадка, гепатоспленомегалия, поверхностная лимфаденопатия. Без эффекта получал офлоксацин, цефтриаксон. СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства патологию не выявила. Лабораторно исключены бактериозы и вирусные инфекции, включая ВИЧ, онкогематологические заболевания. В крови лейкоциты – 16,8 Г/л, п/я – 16%, с/я – 78%, СОЭ – 54 мм/ч. РА с туляремийным диагностикумом 1:400 (++++), РНГА – 1:40960. Заболевание осложнилось реактивным полиартритом. Специфическое лечение проводилось в инфекционном отделении амикацином и доксициклином в течение 20 дней. Выписан с выздоровлением.

Пациент 46 лет из сельского очага туляремии переносил септическую форму туляремии с двухсторонней плевропневмонией (ДН 2 ст.), медиастенальной, углочелюстной и подмышечной лимфаденопатией (2,5-3,0 см), полиорганной недостаточностью (почечная, печеночная), энцефалопатией сочетанной этиологии 2 степени. Сопутствующие заболевания: ожирение 3 степени алиментарно-конституционного генеза, цирроз печени в исходе токсического и стеато-гепатитов, класс В по Чайлд-Пью с портальной гипертензией (дилатация портальной и селезеночной вен, двухростковая цитопения). ИБС: атеросклеротический кардиосклероз: ГБ 2 ст. Сахарный диабет 2 типа, декомпенсация. В течение 15 дней находился в терапевтическом отделении по месту жительства с диагнозом «Лихорадка неуточненной этиологии», получал цефепим. Лейкоциты – 3,1 Г/л, эритроциты 3,2 Т/л, Hb – 85 г/л, тромбоциты – 184 Г/л, п – 17%, с – 65%, СОЭ – 76 мм/ч, ПТИ – 66%. РА с туляремийным диагностикумом 1:400 (++++), РНГА 1:40960

(++++). Течение заболевания затяжное, рецидивирующее (6 мес.). На фоне рецидива лейкоцитоз до 13,7 Г/л, Hb – 80 г/л, СОЭ – 100 мм/ч.

Этиотропная терапия туляремии представляет сложности, так как штаммы *F. tularensis* имеют ограниченный спектр чувствительности к антибиотикам из-за природной устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, макролидам, клиндамицину и полимиксину [16, 17]. Эффективным способом предотвращения формирования антибиотикорезистентности у возбудителей инфекционных болезней и повышения эффективности этиотропной терапии является использование комбинаций антибактериальных препаратов, обладающих синергидным характером взаимодействия [16]. Экспериментально доказана эффективность комбинации аминогликозидов и рифампицина, аминогликозида с фторхинолоном, что обеспечивает быструю бактерицидную активность в отношении внеклеточных и внутриклеточных *F. tularensis* [17]. У обследованных больных лечение осуществлялось аминогликозидами, доксициклином, респираторными хинолонами, чаще комбинацией двух препаратов. Все пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туляремии в Донецком регионе нестабильная. Территориальное распространение заболевания среди людей обусловлено расширением и активностью природных очагов инфекции, чему способствовало отсутствие распашки сельскохозяйственных угодий в последние 9 лет в связи с боевыми действиями, что привело к увеличению численности грызунов. В этот же период отсутствовала активная дератизация. В природных очагах вакцинация населения и спецконтингента не осуществлялась. Таким образом, противоэпидемические мероприятия включают мониторинг эпизоотического и эпидемического процессов, дератизационные мероприятия, привлечение жителей эндемичных районов к вакцинации. Клинические варианты туляремии полиморфны, поэтому медицинские работники (врачи, фельдшеры) должны быть информированы об основных проявлениях заболевания и при выявлении лихорадящих больных учитывать эпидемиологический анамнез, консультировать пациентов у инфекциониста, проводить рентгенографию легких, серологические исследования на туляремию.

О.Н. Домашенко¹, Л.В. Скрипка², Д.Ю. Хоменко¹, В.В. Капран¹, Л.С. Акимова²

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ДНР», Донецк

ТУЛЯРЕМИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ДОНБАССА

Цель работы: установить распространение туляремии среди различных групп населения Донецкого региона в условиях военного времени, клинические особенности заболевания. Обследован 51 больной туляремией в возрасте 14-93 лет (средний возраст – 39,7). Диагноз подтвержден РА и РНГА с выявленными титрами 1:100-1:400 и 1:5200-1:40960 соответственно. У 44 (86,3%) заболевших диагностированы легочная (пневмоническая – у 16, бронхитическая – у 28), у 5 (9,8%) – ангинозно-бубонная, у 2 (3,9%) – генерализованная (септическая) формы туляремии. Выявлено 4 семейных очага (9 пациентов). У половины больных течение пневмонии было затяжным (до 1,5-2,5 мес.) с пролонгированным субфебрилитетом, СКТ/Ро признаками воспалительного процесса. У 1-го больного отмечено абсцедирование воспалительного очага. У 25% пневмония была двусторонней, с перибронхиальным и медиастенальным лим-

фаденитом, дыхательной недостаточностью 1-2 степени, у 1-го – осложненная плевритом. Лечение осуществлялось аминогликозидами, доксициклином, респираторными хинолонами, чаще комбинацией двух препаратов. Все пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Эпидемиологическая ситуация по туляремии в Донецком регионе нестабильная. Территориальное распространение заболевания среди людей обусловлено расширением и активностью природных очагов инфекции. Противоэпидемические мероприятия при туляремии включают мониторинг эпизоотического и эпидемического процессов, дератизационные мероприятия, привлечение жителей эндемичных районов и спецконтингент к вакцинации.

Ключевые слова: туляремия, клинические формы, лечение, профилактика.

O.N. Domashenko¹, L.V. Skripka², D.Y. Khomenko¹, V.V. Kapran¹, L.S. Akimova²

¹FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

²FSFHF «Center of Hygiene and Epidemiology in the Donetsk People's Republic», Donetsk

TULAREMIA IS A CURRENT PROBLEM OF DONBASS

The purpose of the work: to establish the spread of tularemia among various groups of the population of the Donetsk region in wartime conditions, the clinical features of the disease. 51 patients with tularemia aged 14-93 years (average age – 39.7) were examined. The diagnosis was confirmed by HA and HI with detected titers of 1:100-1:400 and 1:5200-1:40960, respectively. 44 (86.3%) patients were diagnosed with pulmonary (pneumonic – 16, bronchitis – 28), 5 (9.8%) – anginal-bubonic, 2 (3.9%) – generalized (septic) forms tularemia. 4 family foci (9 patients) were identified. Half of the patients has protracted pneumonia (up to 1.5-2.5 months) with prolonged subfebrile condition, SCT/Ro signs of an inflammatory process. One patient has abscessing of the inflammatory fo-

cus. 25% had bilateral pneumonia, with peribronchial and mediastinal lymphadenitis, respiratory failure of 1-2 degrees, the 1st – complicated by pleurisy. The treatment was carried out with aminoglycosides, doxycycline, respiratory quinolones, more often with a combination of two drugs. All patients were discharged from the hospital in a satisfactory condition. Anti-epidemic measures for tularemia include monitoring of epizootic and epidemic processes, deratization activities, involvement of residents of endemic areas and a special contingent for vaccination.

Key words: tularemia, clinical forms, treatment, prevention.

ЛИТЕРАТУРА

1. Утенкова Е.О., Опарина Л.В., Малкова Л.В. Туляремия как причина лимфаденопатий у взрослых и детей. Журнал инфектологии. 2019; Т. 11, 3: 28-31.
2. Rabiee M.H., Mahmoudi A., Siahsarvie R. et al. Rodent-borne diseases and their public health importance in Iran. PLoS. Negl. Trop. Dis. 2018; 12 (4): e0006256. doi: 10.1371/journal.pntd.0006256.
3. Nakamura K., Fujitab H., Miurac T. et al. A case of typhoidal tularemia in a male Japanese farmer. Int. J. Infect. Dis. 2018; 71: 56-58. doi: 10.1016/j.ijid.2018.03.023.
4. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany—A Re-emerging Zoonosis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018; 8:40. doi: 10.3389/fcimb.2018.00040
5. Аверина М.В. Проблема редких высококонтагиозных

REFERENCES

1. Utenkova E.O., Oparina L.V., Malkova L.V. Tulyaremiya kak prichina limfadenopatii u vzroslykh i detei. Zhurnal infekologii. 2019; T. 11, 3: 28-31 (in Russian).
2. Rabiee M.H., Mahmoudi A., Siahsarvie R. et al. Rodent-borne diseases and their public health importance in Iran. PLoS. Negl. Trop. Dis. 2018; 12 (4): e0006256. doi: 10.1371/journal.pntd.0006256.
3. Nakamura K., Fujitab H., Miurac T. et al. A case of typhoidal tularemia in a male Japanese farmer. Int. J. Infect. Dis. 2018; 71: 56-58. doi: 10.1016/j.ijid.2018.03.023.
4. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany—A Re-emerging Zoonosis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018; 8:40. doi: 10.3389/fcimb.2018.00040
5. Averina M.V. Problema redkikh vysokokontagioznykh ep-

- эпидемических заболеваний на примере туляремии. Материалы XVIII Международной Бурденковской научной конференции 14-16 апреля 2022 года, Молодежный инновационный вестник. 2022; Т. XI (прил. 1): 86-101.
6. Кудрявцева Т.Ю., Мокриевич А. Н. Туляремия в мире. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11 (2): 249-264.
 7. Tularaemia. In: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tularaemia-annual-epidemiological-report-2017.pdf>
 8. Романова Л.В., Пичурина Н.Л., Савченко А.П., Бородина Т.Н., Водопьянов С.О., Москвитина Э.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг (ПЦР-диагностика) природных очагов туляремии на территории Ростовской области. *Молекулярная диагностика* 2017; 1: 331-332.
 9. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., и др. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории России в 2020 г., прогноз на 2021 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2021; 1: 32-42. doi: 10.21055/0370-1069-2021-1-32-42
 10. Число зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний. EMISS. Государственная статистика. URL: <https://fedstat.ru/indicator/38208>
 11. Мещерякова И.С. Туляремия: современная эпидемиология. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 2: 17-22.
 12. Домашенко О.Н., Гридасов В.А. Природно-очаговые инфекции в Донецком регионе. *Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний*. 2022; 2 (5): 9-15.
 13. Романенко Т.А., Скрипка Л.В.. Анализ заболеваемости туляремией населения Донецкого региона. *Университетская Клиника*. 2021; 4 (41): 100-107.
 14. Домашенко О.Н., Демкович О.О., Слюсарь Е.А., Скрипка Л.В., Акимова Л.С., Черкасова Т.И. Клинические случаи рецидивирующей бубонной и легочной форм туляремии. *Журнал инфектологии*. 2016; 8 (3):126-130.
 15. Скрипка Л.В. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики туляремии у людей в Донецком регионе. *Наука побеждать... болезнь: материалы III Международного медицинского форума Донбасса*. Донецк; 2019: 375-376.
 16. Щипелева И.А., Марковская Е.И., Кретенчук О.Ф. Антибактериальная терапия туляремии: современное состояние и перспективы. *Антибиотики и химиотерапия*, 2020, 65; 3-4.
 17. Caspar Y., Maurin M. Francisella tularensis Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained In vitro and in Animal Models. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017; 7: 122.
 - idemicheskikh zabolevanii na primere tulyaremii. Materialy XVIII Mezhdunarodnoi Burdenkovskoi nauchnoi konferentsii 14-16 aprelya 2022 goda, Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik. 2022; T. XI (pril. 1): 86-101 (in Russian).
 6. Kudryavtseva T.Yu., Mokrievich A. N. Tulyaremiya v mire. *Infektsiya i immunitet*. 2021; 11 (2): 249-264 (in Russian).
 7. Tularaemia. In: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tularaemia-annual-epidemiological-report-2017.pdf>
 8. Romanova L.V., Pichurina N.L., Savchenko A.P., Borodina T.N., Vodop'yanov S.O., Moskvitina E. A. Molekulyarno-epidemiologicheskii monitoring (PTsR-diagnostika) prirodnykh ochagov tulyaremii na territorii Rostovskoi oblasti. *Molekulyarnaya diagnostika* 2017; 1: 331-332 (in Russian).
 9. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., i dr. Epi-zootologo-epidemiologicheskaya situatsiya po tulyaremii na territorii Rossii v 2020 g., prognoz na 2021 g. *Problemy osobo opasnykh infektsii*. 2021; 1: 32-42. doi: 10.21055/0370-1069-2021-1-32-42
 10. Chislo zaregistrirrovannykh sluchaev infektsionnykh zabolevanii. EMISS. Gosudarstvennaya statistika. URL: <https://fedstat.ru/indicator/38208>
 11. Meshcheryakova I.S. Tulyaremiya: sovremennaya epidemiologiya. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2010; 2: 17-22 (in Russian).
 12. Domashenko O.N., Gridasov V.A. Prirodno-ochagovye infektsii v Donetskoy oblasti. *Voennaya i takticheskaya meditsina, meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2022; 2 (5): 9-15 (in Russian).
 13. Romanenko T.A., Skripka L.V.. Analiz zaboлеваemosti tulyaremii naseleniya Donetskogo regiona. *Universitetskaya Klinika*. 2021; 4 (41): 100-107 (in Russian).
 14. Domashenko O.N., Demkovich O.O., Slyusar' E.A., Skripka L.V., Akimova L.S., Cherkasova T.I. Klinicheskie sluchai retsidiviruyushchei bubonnoi i legochnoi form tulyaremii. *Zhurnal infektologii*. 2016; 8 (3):126-130 (in Russian).
 15. Skripka L.V. Aktual'nye voprosy vaksinoprofilaktiki tulyaremii u lyudei v Donetskoy oblasti. *Nauka pobezhdat'... bolezni: materialy III Mezhdunarodnogo meditsinskogo foruma Donbassa*. Donetsk; 2019: 375-376 (in Russian).
 16. Shchipeleva I.A., Markovskaya E.I., Kretenchuk O.F. Antibakterial'naya terapiya tulyaremii: sovremennoe sostoyanie i perspektivy. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 2020, 65; 3-4 (in Russian).
 17. Caspar Y., Maurin M. Francisella tularensis Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained In vitro and in Animal Models. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017; 7: 122.